

ACTA

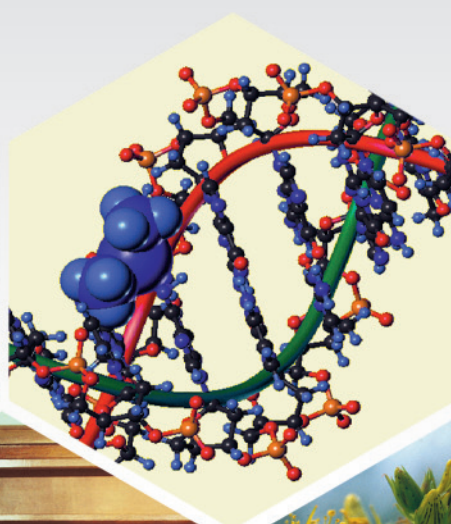
PHARMACEUTICA HUNGARICA

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata

4.

2014

APHGAO 84, (043) 121–152. (2014)



A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság
Elnöksége,
a Társaság Titkársága
és az ACTA Pharmaceutica Hungarica szerkesztői
köszöntik kedves Olvasóinkat.



Boldog Új Esztendőt,
valamint szakmai törekvéseik
megvalósításához sok sikert kívánunk!

A C T A PHARMACEUTICA H U N G A R I C A

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság folyóirata

Főszerkesztő:

Noszál Béla, Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 9.
Tel.: 217-0891;
E-mail: nosbel@hogyes.sote.hu

Felelős szerkesztő:

Zelkó Romána, Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár,
Gyógyszerügyi Szervezési Intézet,
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 7–9.
Tel.: 217-0927;
E-mail: zelrom@hogyes.sote.hu

A szerkesztőbizottság tagjai:

Báthori Mária, Erős István, Gunda Tamás, Perjési Pál,
Tóthfalusi László

A szerkesztőség címe – Correspondence:

Acta Pharmaceutica Hungarica
1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 9.

A főszerkesztő munkatársa:

Hankó Zoltán MGYT,
1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.
Tel.: 235-0999; fax: 235-0998

TARTALOM

<i>Sovány Tamás, Hódi Klára: Az anyagok fizikai-kémiai tulajdonságainak befolyása a tabletták posztkompresziós paramétereire</i>	123
<i>Bartos Csilla, Ambrus Rita, Szabóné Révész Piroska: Szónikus kavitáció alkalmazása hatóanyag szemcseméretének csökkentésére</i>	131
<i>Kristó Katalin, Sovány Tamás, Hódi Klára, ifj. Regdon Géza: Bioszenzorok alkalmazhatósága a gyógyszerkutatás szemszögéből</i>	137
<i>Poros Eszter, Csörgeiné Kurin Krisztina: Újabb eredmények a periodikus kémiai reakciók kutatásában . . .</i>	144

CONTENTS

<i>Sovány T., Hódi K.: Influence of physico-chemical properties of materials on the postcompressional parameters of tablets</i>	123
<i>Bartos, Cs., Ambrus, R., Szabó-Révész, P.: Particle size reduction using acoustic cavitation</i>	131
<i>Kristó, K., Sovány, T., Hódi, K. Regdon G. jun.: Application of biosensors from the point of drug research.</i>	137
<i>Poros, E., Csörgei-Kurin, K.: Recent results in research on oscillatory chemical reactions</i>	144

Acta Pharmaceutica Hungarica: www.mgyt.hu

„Acta Pharmaceutica Hungarica” a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata
Kiadja a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16. Telefon: 235-09-99; E-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu

Felelős kiadó: Prof. Dr. Szőkő Éva

Előfizethető: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16., belföldi postautalványon vagy átutalással
az MGYT átutalási számlájára: OTP VIII. kerületi fiók, Budapest, József krt. 33.

MGYT elszámolási számla sz. 11708001–20530530

Adószám: 19000754–2–42

Előfizetési díj egész évre: 6000 Ft + 300 Ft áfa

Megjelenik negyedévenként. Példányszám: 700 db

Tördelőszerkesztő: *Oláh Csaba*

Sokszorosítás: Print Invest Magyarország-H Zrt., 1053 Budapest, Papnövelde út 8. II. em. 26.

Felelős vezető: Ványik László ügyvezető igazgató

Az anyagok fizikai-kémiai tulajdonságainak befolyása a tabletták posztkompressziós paramétereire¹

SOVÁNY TAMÁS, HÓDI KLÁRA

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Intézet
6720 Szeged, Eötvös u. 6.

Levelezési cím: t.sovany@pharm.u-szeged.hu, klara.hodi@pharm.u-szeged.hu

Summary

Sovány T., Hódi K.: *Influence of physico-chemical properties of materials on the postcompressional parameters of tablets*

The number of tablets marketed with a score line to aid divisibility is increasing. The subdivision of scored tablets in order to ensure dose flexibility may be an easier and cheaper solution from the aspect of production. However, to ensure the appropriate mechanical properties and divisibility of tablets so as to guarantee consequent dosing is a difficult problem, which is influenced by many properties of the applied materials, such as the physico-chemical behaviour, the plasticity, the degree of elasticity, the mechanism of compression, etc. These exert a significant influence on the postcompressional properties of tablets, and hence on the subdivision of tablets. Despite the considerable difficulties, the increasing importance in paediatrics and the ever stricter requirements of the drug authorities, the subdivision of scored tablets is a poorly studied field. This paper deals with the influence of physico-chemical properties of materials on the postcompressional parameters of tablets, and especially on the subdivision of tablets. For measurement of the force required to break tablets into halves, a laboratory-constructed hardness tester was utilized.

Összefoglalás

A felezővonallal ellátott tabletták száma egyre nő. Ez különösen az adagolás rugalmasságának növelése szempontjából fontos. A pontos felezhetőséget azonban több tényező befolyásolja, így pl. a felhasznált anyagok fizikai-kémiai tulajdonságai, plaszticitása, az elasztikus viszarugózás mértéke, a préselés mechanizmusa. Ezek hatással vannak a tablettán belüli kötések kialakulására, azok erősségére és tartósságára, melyek döntő szerepet játszanak a tabletták pontos felezhetőségében. Bár a klinikumban – különösen a gyermekgyógyászatban – egyre fontosabb a pontos felezhetőség biztosítása, ennek ellenére a tabletták felezhetősége kevésbé vizsgált terület. A cikkben az anyagok fizikai-kémiai tulajdonságainak a tabletták posztkompressziós paramétereire gyakorolt befolyásával foglalkozunk, különös tekintettel a tabletták felezhetőségére. A felezhetőség vizsgálatához az intézetben kifejlesztett hárompontos tabletták szilárdságvizsgáló készüléket használtunk.

Kulcsszavak: közvetlen préselés, felületi tulajdonság, szilárdság, felezhetőség

1. Bevezetés

A tabletták felezése egyrészt a bevétel megkönnyítése, másrészt az adagolás rugalmasságának növelése szempontjából jöhet számításba. Utóbbi esetben fontos a pontos felezhetőség, amit a tabletták felszínén levő felezővonal hivatott segíteni.

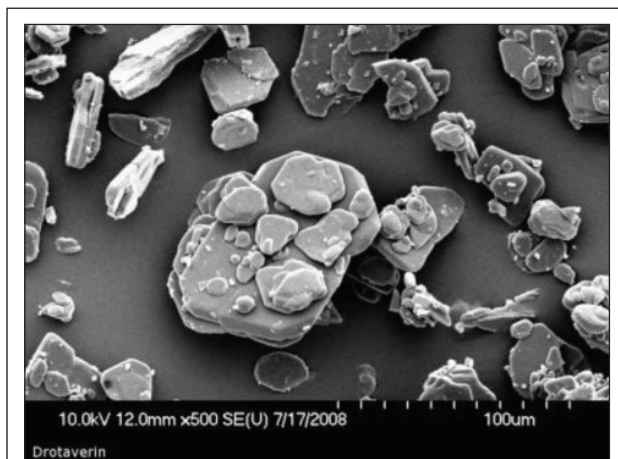
Az egyéni terápia, különösen a gyermekgyógyászatban, megkívánja a pontos felezhetőséget, ami több tényezőtől függ. A szemcsék alakja és nagysága [1-5], az anyagok felületi szabad energiája [6, 7] és plaszticitása [8, 9] vagy a tablettázógépek préselési mechanizmusa, illetve a préselés sebessége [10] egyaránt befolyásolja a tabletták posztkompressziós tulajdonságait. Ezek mind hatással vannak a tablettán belüli kötések kialakulására, azok erősségére és tartósságára, melyek

döntő szerepet játszanak a tabletták pontos felezhetőségében.

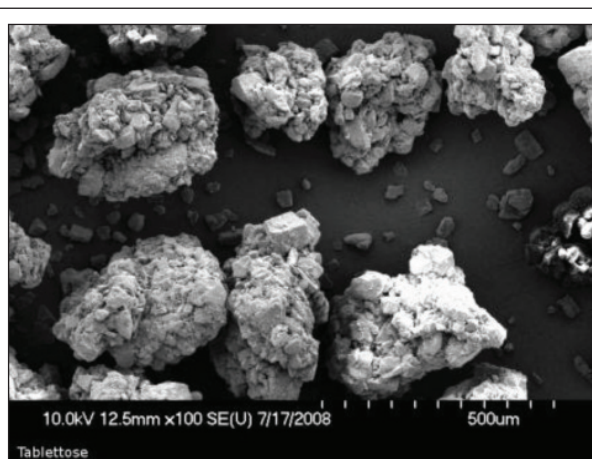
A kérdés bonyolultsága, a gyermekgyógyászatban betöltött növekvő szerepe, és a hatóságok egyre szigorodó előírásai ellenére a tabletták felezhetősége egy kevésbé vizsgált terület. Mindössze néhány vizsgálat foglalkozik a felezhető tabletták előállítási technológiájával az irodalomban. A legtöbb tanulmány klinikai aspektusból vizsgálja a kérdést. Jóllehet ezek közül néhány azt állítja, hogy a felezővonallal ellátott készítmények megfelelően felezhetők, a legtöbb betegnek mégis nehézséget okoz a piacon megtalálható készítmények felezése. A problémák közül néhány orvosolható a betegek megfelelő képzésével, mindazonáltal a felezhetőség javítása fontos célkitűzés marad, hiszen csak így biztosítható a készítmények megfelelő adagolása.

Az Európai Gyógyszerkönyv [Ph.Eur.], és ennek megfelelően a Magyar Gyógyszerkönyv [Ph. Hg. VIII.] részben tömegmérés, részben hatóanyag tartalom vizsgálata alapján ellenőriztetni a felezhetősé-

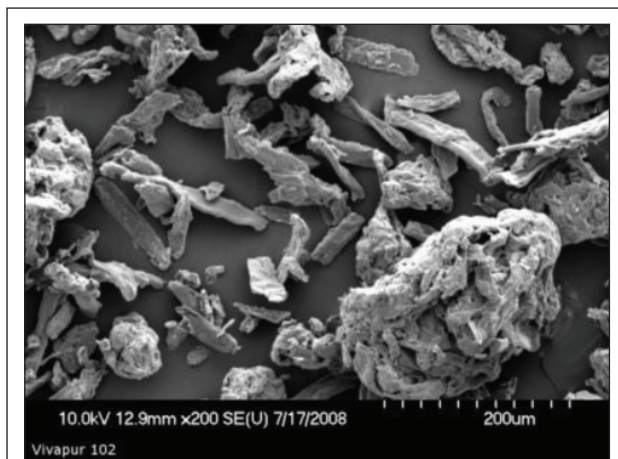
¹ + Prof. Dr. Dr. h.c. Kedvessy György egyetemi tanár tiszteletére születésének 100. évfordulója alkalmából



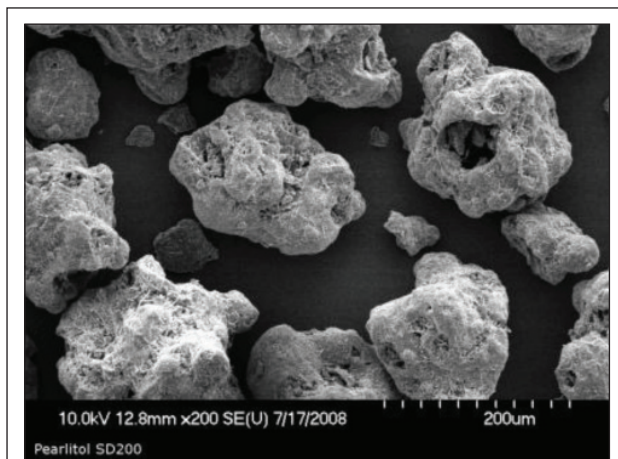
1. ábra: Drotaverin HCl



4. ábra: Agglomerált laktóz



2. ábra: Vivapur 102



3. ábra: Pearlitol SD 200

get. Az Amerikai Gyógyszerkönyv [USP] ezen túlmenően hatóanyag kioldódási vizsgálatot is előír.

E munka során célul tűztük ki az anyagok kompresszió során tanúsított viselkedésének és a tablettázógépek közötti jellemző különbségek mi-

nél pontosabb felderítését. Tanulmányoztuk a tabletták préselhetőségét, posztkompressziós tulajdonságait. Továbbá fontos részét képezte a vizsgálatoknak a tabletták szerkezete és felezhetősége közötti kapcsolata feltárása.

2. Anyagok és módszerek

A kiindulási anyagok külső morfológiai tulajdonságait pásztázó elektronmikroszkóppal tanulmányoztuk (Hitachi 2400 S, Japán). A minták felületét Polaron katódporlasztó berendezésben arany ráparologtatásával tettük elektromosan vezetővé.

Modell hatóanyagként drotaverin hidrokloridot használtuk (1. ábra), amely kisebb-nagyobb táblás kristályok halmaza.

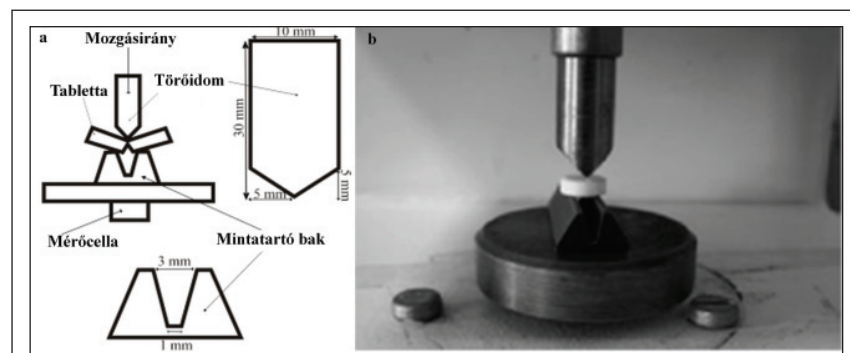
A segédanyagok a szilárd kötőanyag mikrokristályos cellulóz (Vivapur 102, JRS Pharma, Németország) valamint a töltőanyagként alkalmazott porlasztva szárított mannit (Pearlitol SD 200, Roquette, Franciaország) ill. agglomerált laktóz (Meggie Pharma, Németország) voltak.

A Vivapur 102 mikrokristályos cellulóz (2. ábra) anizometrikus részecskékből áll, melyek irodalmi adatok és gyalorlati tapasztalatok alapján jó deformálhatósággal és plaszticitással rendelkeznek.

A porlasztva szárított mannit (Pearlitol 200) közel izometrikus, gyakran üreges szemcsékből áll (3. ábra). A szemcsék habitusa jó folyási tulajdonságokat sejtet.

Az agglomerált α -laktóz monohidrát (Tablettose 70) apró kristályokból felépült, közel szférikus agglomerátumokat képez. Szintén jó folyási tulajdonságok feltételezhetők (4. ábra).

A kiindulási anyagok folyási tulajdonságait PharmaTest PTG-1 készülékkel vizsgáltuk 10 mm átmérőjű kifolyónyílást alkalmazva.



5. ábra: A tabletta törő készülék sematikus ábrázolása (a) és fényképe (b)

A tömörítési vizsgálatokat Engelsmann stampfvoluméterrel végeztük (Hausner faktor, Carr index kiszámolásához), a felületi szabadenergia meghatározásához pedig nedvesedési peremszög mérés alapján működő Dataphysics OCA 20 készüléket alkalmaztunk

A tablettákat felműszerezett Korsch EK0 excen-teres ill. Ronchi AM8S rotációs tablettázógépen préseltük, 8 mm átmérőjű lapos, peremes, egyik oldalon felezővonallal ellátott bélyegzők alkalmazásával.

A préseléshez binér keverékeket készítettünk és 3 különböző préserőt (5, 10 és 15 kN) alkalmaztunk. A préselési folyamatot leíró paraméterek (elasztikus visszarugózás, plaszticitás, súrlódási munka, lubrikációs koeficiens stb.) minden tablettában rögzítésre kerültek. A keverékek elkészítése Turbula keverőben történt. A binér keverékekhez minden esetben 1% magnesium sztearátot kevertünk. A homogenizálási idő 8 perc, ill. a lubrikáns hozzáadását követően további 2 perc volt. A préselést 22-25 °C-on, 57-65% relatív páratartalmú légterben végeztük.

A felezhetőség vizsgálatához az intézetben kifejlesztett hárompontos tabletta szilárdságvizsgáló készüléket használtunk (5. a és b ábra).

A tabletták valódi sűrűségének meghatározásához Quantachrome héliumos sztereopiknométert használtunk.

A tabletták szerkezetének, ill. a részecskék tab-

lettán belüli sűrűség-eloszlásának, a felezővonal erre gyakorolt hatásának tanulmányozása Sky-Scan 1172 nagy felbontóképességű mikro komputertomográf (micro-CT) készülékkel történt.

A röntgenforrás gyorsító-feszültsége 89 keV az áramesősség 112 μ A volt. Minden tablettát 360°-ban forgatva vizsgáltunk 0,15°-os lépésközökkel. A scan-nelés teljes időtartama 3 óra volt. A képek rekonstrukciója 16 bites

jpg képekké, melyek egyenként 3120x3120 pixeles felbontásúak voltak, egy standard rekonstrukciós programmal (NRecon) történt.

A szürkeárnyalatok és különböző optikai sűrűségű régiók meghatározása ImageJ képanalizáló szoftver (National Institute of Health, USA) segítségével történt.

A modellezés a Statsoft Statistica 6.1 szoftver neurális hálózatok moduljával készült. Az előrejelzések megfelelőségének teszteléséhez Kruskal-Wallis próbát használtunk poszt-hoc összehasonlításokkal. A statisztikai értékeléshez a Statistica szoftver 8. verzióját alkalmaztuk

3. Eredmények és értékelés

A fentiekben leírt vizsgálatokat elvégezve az anyagok fizikai-kémiai tulajdonságai az **1. táblázatban** foglalhatók össze:

Az **1. táblázatból** kitűnik, hogy a habitus alapján megjósolt jó folyási sajátság a mérésekkel is alátámasztható. A Pearlitol és a Tablettose is kifolyási ideje is jó. Ugyanakkor a drotaverin és a Vivapur 102 kifolyási ideje egyáltalán nem volt mérhető.

A nagy felületi energiával (χ_{TOT}) rendelkező anyagok esetében nagyobb adhéziós erővel kell számolni, ami befolyásolja az egyenletes matricatöltést, hiszen akadályozza az anyag szabad folyását, és nagyobb súrlódási erő lép fel a tabletta kilö-

1. táblázat

Az anyagok fizikai-kémiai tulajdonságai

Anyag	γ_{TOT} (J/m ²)	γ^d (J/m ²)	γ^p (J/m ²)	Kritikus plaszticitás (%)	Szemcseméret (μ m)	Kifolyási idő (s)
Drotaverin HCl	80.24	35.76	44.28	98	30	n/m*
Vivapur 102	76.95	30.98	46.96	95	80	n/m*
Pearlitol SD200	72.07	29.89	42.18	93	60	8,8
Tablettose 70	82.62	36.42	47.21	93	200	10,1
Magnézium sztearát	31.53	4.65	26.88	-	-	-

*nem mérhető

kési fázisában is. Az adatokból az is kiderül, hogy a Vivapur esetében a szabad folyás akadályozása első sorban az anizometrikus szemcsékben keresendő, hiszen a részecskék felületi szabad energiája kisebb.

A kritikus plaszticitás az anyagnak nulla terhelésre történő extrapolálásával kapott értéket jelenti. Meglepő, hogy a legjobb plaszticitás értéket a drotaverin HCl képviseli. Csak ezután következik a Vivapur 102, és a többi segédanyag.

A különböző anyagok közötti adhézió erősségét az adhéziós munkával jellemezhetjük, amely a teljes felületi szabad energia diszperzív és poláris komponenseiből számolható:

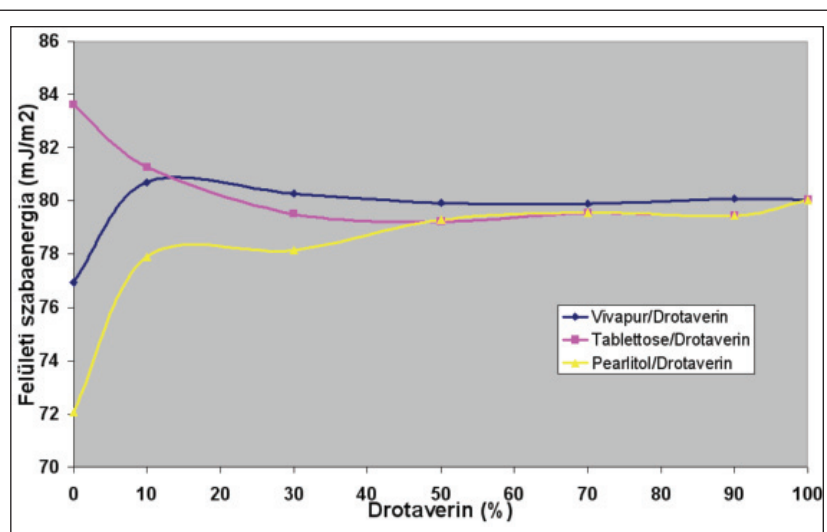
$$W_a = \frac{\gamma_1^d \gamma_2^d}{\gamma_1^d + \gamma_2^d} + \frac{\gamma_1^p \gamma_2^p}{\gamma_1^p + \gamma_2^p} \quad (1)$$

ahol γ^d a diszperzív és γ^p a poláris komponens. γ_1 az első anyag, γ_2 pedig a másik anyag felületi energiája. Amennyiben az adhéziós munkát összehasonlítjuk a részecskék között fellépő kohéziós energiával, úgy kiszámítható a szétterülési koeficiens, ami fontos anyagi tulajdonság. Ennek hatása érvényesül a homogenizálás során, és a préselési folyamat minden fázisában.

$$S_{12} = \frac{\gamma_1^d \gamma_2^d}{\gamma_1^d + \gamma_2^d} + \frac{\gamma_1^p \gamma_2^p}{\gamma_1^p + \gamma_2^p} - \frac{\gamma_1}{2} \quad (2)$$

Ha a szétterülési koeficiens értéke pozitív, úgy az első anyag fog szétterülni a második komponensen. Minél nagyobb ez a szám, annál jobb a szétterülés. A gyakorlatban a kisebb felületi szabadenergiával rendelkező komponens fog szétterülni a nagyobb felületi energiájú anyag szemcséinek felületén. Ez a kapcsolat azonban nem lineáris, mert a szemcseméret és a komponensek aránya is befolyásoló tényező. Amennyiben a kisebb szemcseméretű anyag rendelkezik nagyobb felületi energiával az autoaggregátumok keletkezését indukálja a keverékben, ami inhomogenitások kialakulásához vezet.

Nyilvánvaló a legkisebb szemcseméretű drotaverin HCl domináns hatása az 50%-os keverékekben (6. ábra), ami komoly problémát jelenthet nagyobb



6. ábra: A felületi szabad energia változása binár porkeverékben

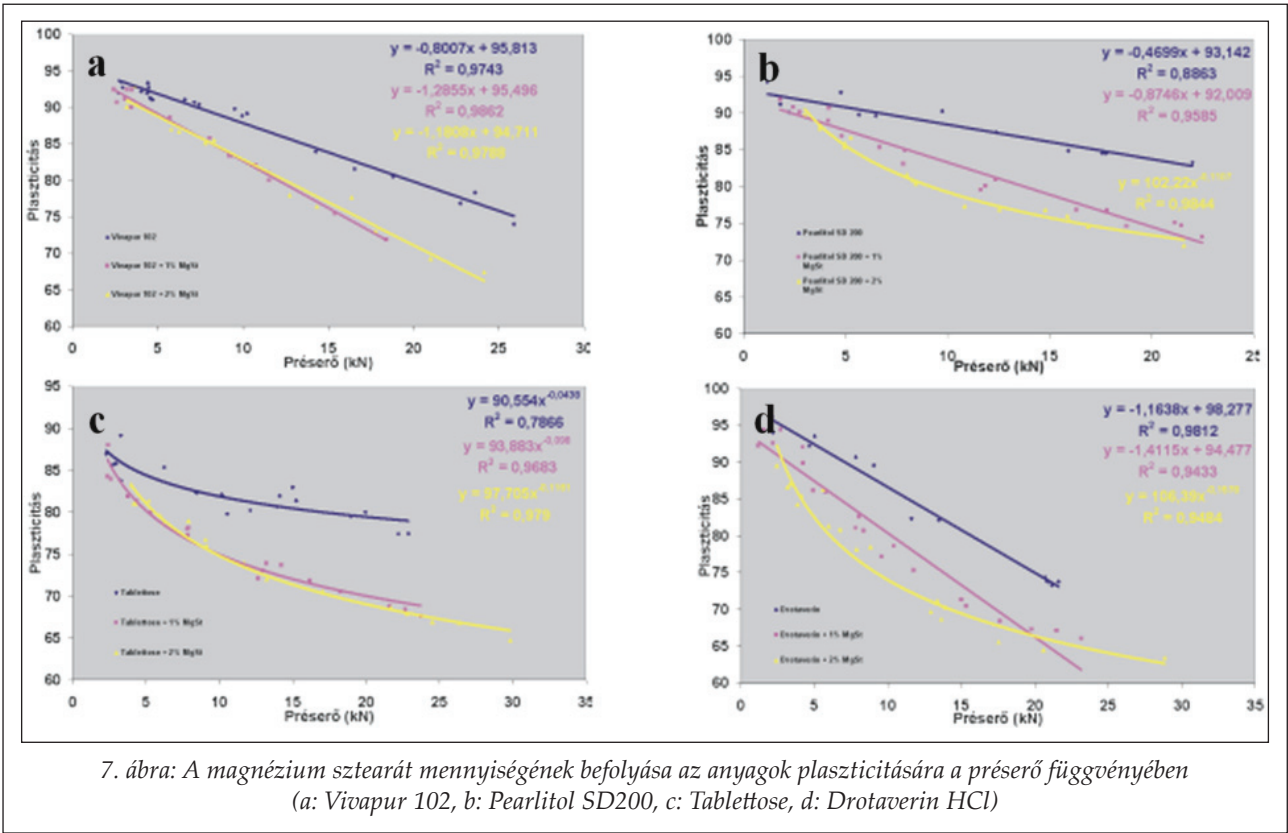
hatóanyag tartalmú tabletták préselése esetén. Ez a probléma orvosolható lubrikáns hozzáadására. Hiszen az 2. táblázat adataiból kitűnik, hogy a magnézium sztearát felületi szabad energiája kicsi, és előnyös szétterülést mutat más komponensek, sőt az acél alkatrészek (bélyegző, matrica) felületén is.

A táblázat adataiból kitűnik, hogy minden esetben a magnézium sztearát terül szét a másik komponens felületén, azonban ennek mértéke a másik komponens tulajdonságaitól függ. Az is látható, hogy a magnézium sztearát lubrikáló hatása annak a fémfelületeken (matricafalon) történő szétterülésének tulajdonítható.

A magnézium sztearát egy film réteget képez a keverék szemcséi és matricafal között, ezáltal csökkenti a súrlódást. Bár a mennyiségével vigyázni kell, mert drámaian csökkentheti a komponensek plaszticitását is, ami a tabletták poszt-kompressziós paramétereit is ronthatja (7. ábra).

A vizsgált anyagok esetében a felületi szabadenergia és a plaszticitás ismeretében jól jósolhatók a poszt-kompressziós tulajdonságok. A 8. ábrán világosan látszik az összefüggés. A felületi tulajdonságoknak nagyobb jelentőségük van kisebb préselő esetében. A nagyobb felületi energiájú anyagok, mint a drotaverin vagy a Tablettose nem préselhetők kisebb préselővel, mert a bélyegzőkhöz való adhézió nagyobb, mint az interpartikuláris kötőerő. A tabletták lemezesednek, sőt sok esetben sapkásodnak. Ez a probléma nem figyelhető meg kisebb felületi energia esetében.

Nagyobb préselőnél a plaszticitásnak van fontosabb szerepe. A tabletták szilárdsága lineáris növekedést mutat a préselő növekedésével, amikor a plaszticitás nem, vagy csak minimális préselő-



2. táblázat

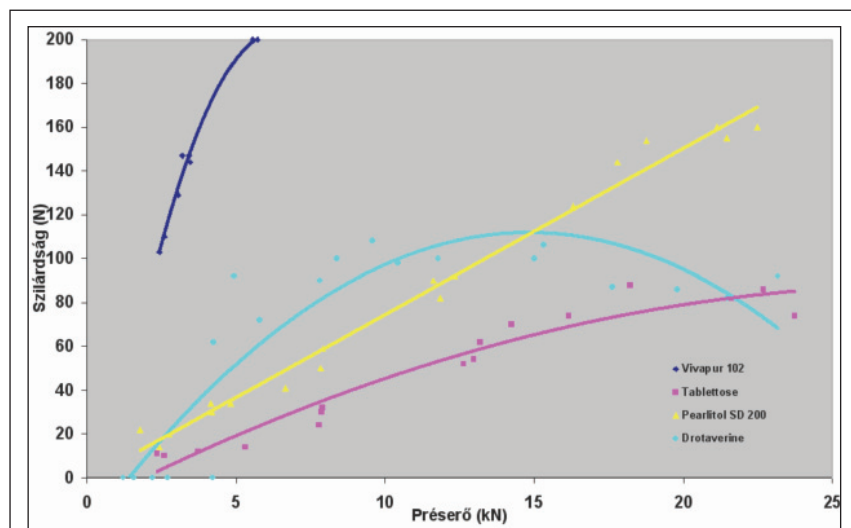
Adhéziós munka és szétterülésioefficiens

1. anyag	2. anyag	Adhéziós munka (mJ/m ²)	Szétterülési koefficiens
Vivapur 102	Drotaverin HCl	156.60	2.71
Pearlitol SD 200	Drotaverin HCl	151.53	7.39
Tablettose	Drotaverin HCl	163.52	-3.67
Magnézium sztearát	Drotaverin HCl	83.37	20.31
Pearlitol SD 200	Vivapur 102	148.83	4.68
Tablettose	Vivapur 102	160.11	-7.13
Magnézium sztearát	Vivapur 102	84.01	10.95
Magnézium sztearát	Pearlitol SD 200	81.77	18.71
Magnézium sztearát	Tablettose	85.01	21.95
Drotaverin HCl	Acél	98.92	-61.16
Vivapur 102	Acél	99.88	54.02
Pearlitol SD 200	Acél	96.68	-47.46
Tablettose	Acél	101.27	-65.97
Magnézium sztearát	Acél	71.92	8.86

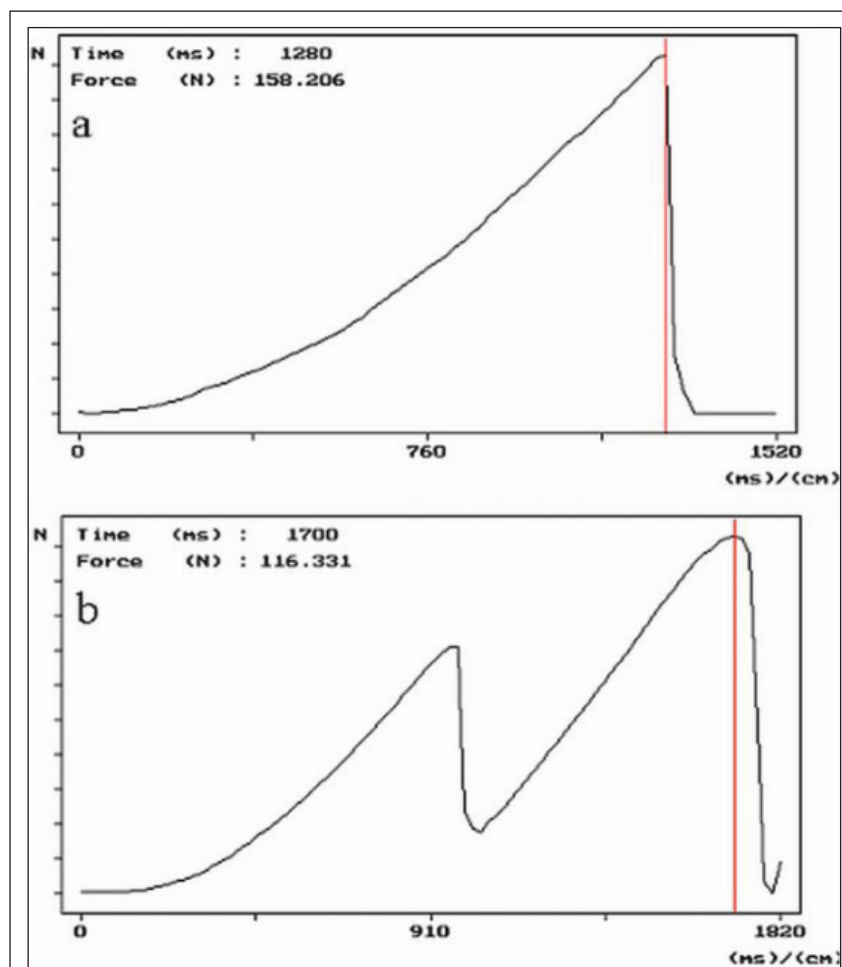
függést mutat (Pearlitol SD 200). Ezzel ellentétben a nagyobb préselő-függőséget mutató anyagok esetében a tabletták szilárdsága nem-lineáris növekedést mutat. Extrém esetben, mint pl. a drotaverin, a tabletták szilárdsága egy adott préselő felett az extrém nagy elasztikus visszarugózás következtében csökkenhet, ami együtt jár az interpartikuláris kötések felszakadásával.

A vizsgálatokból látható, hogy a keverékek viselkedésének az előre jelzése rendkívül összetett. Abban az esetben, ha a szemcseméret, a keverés közben lejátszódó jelenségek és a részecskék között fellépő adhézió ismert, akkor a valószínűsíthető szilárdság megjósolható.

A felezhetőség legnagyobb részben a szilárdsággal van összefüggésben, amire a szilárdság-



8. ábra: A vizsgált anyagokból készült tabletták szilárdsága a préselő függvényében



9. ábra: Egy jól felezhető (a) és egy nem jól felezhető (b) törési (deformációs) görbéje

vizsgálat során kapott deformációs görbe alapján is következtetni lehet (9. ábra).

Az ábrából világosan látható, hogy egy jól felezhető tablettának éles törésponttal kell rendelkezni.

Ennek oka a tabletták textúrájában, a részecskék eloszlásában, a sűrűség és erő-eloszlásban, a préselés alatt kialakult kötések „erősségében” keresendő. Nyilvánvaló, hogy mindez az alkalmazott bélyegzők geometriájával, a préselés mechanizmusával, a préselő nagyságával, vagyis a préselés paramétereivel van összefüggésben.

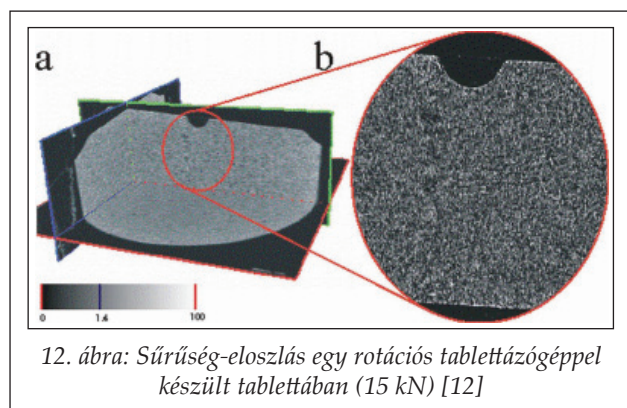
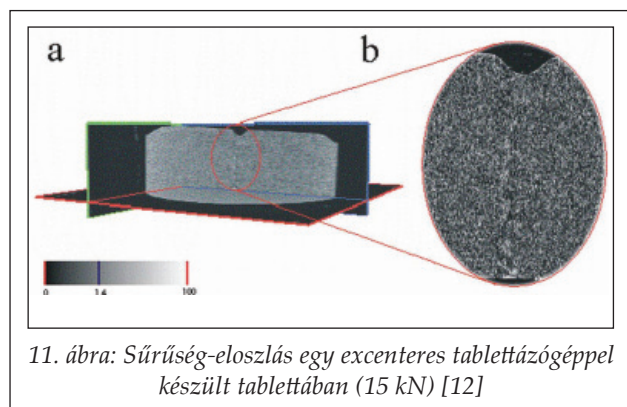
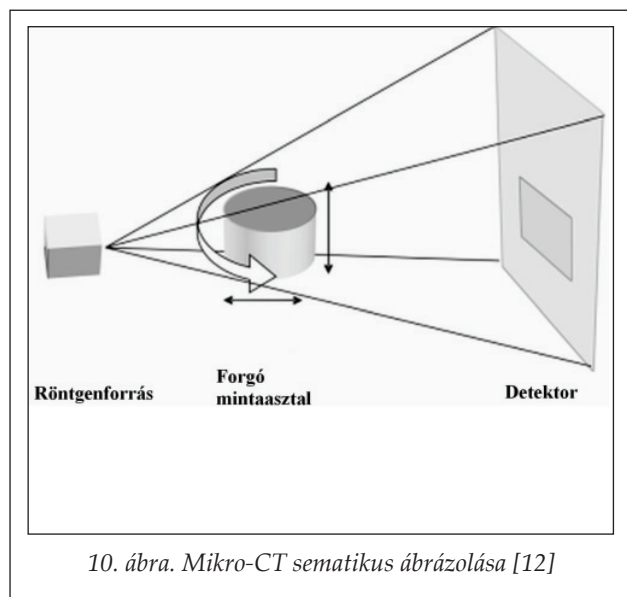
A szakirodalom már korábban bebizonyította, hogy a sűrűség a középponttól a szélek felé nő, ami a szemcsék szélek felé történő mozgásának a következménye [11]. Tehát a sűrűség a tabletták közepén a legkisebb, illetve a porozítás itt a legnagyobb. Ez azt jelenti, hogy a kötések erőssége szintén itt a legkisebb. Nagy porozítású tabletták esetén a közölt energia többféle módon juthat keresztül a tablettán, ami durva, könnyen morzsolódó törési felületet eredményez. Kisebb porozítás esetén megfelelő törési tulajdonságokat tapasztalhatunk, ha az egyes szemcsék függőleges erővonalak mentén helyezkednek el. Az erővonalak felezés közbeni kialakulását jelentősen befolyásolja a felezővonal kialakítása, annak geometriája.

Ennek igazolására a képalkotó módszerek közül kiválóan alkalmazható a mikro CT (10. ábra).

A készülékben a minta forgatható, melyen áthatol a röntgensugár. Egy detektor érzékeli az átjutott röntgen-sugár intenzitást. A keletkező kétdimenziós képet megfelelő szoftverrel háromdimenzióssá alakítja. Ez a vizsgálat tehát képes az egész tabletta textúrájáról felvilágosítást adni.

A törési vizsgálat során az excenteres géppel készült tabletta jó felezhetőséget mutatott, a rotáci-

ós géppel készült tabletta viszont nem. Látható, hogy a felezővonal alatt a tabletta közepén a sűrűségeloszlás kisebb, a textúra lazább. Ennek szerepe van a tabletta törési folyamatában. Ugyanakkor



az is látható, hogy az excenteres géppel préselt tabletta esetében a felezővonal alatt lazábban kötődő részecskék függőleges erővonal mentén helyezkednek el, tehát a törőerő áthaladása biztosított. E miatt mutat a tabletta éles töréspontot (10. ábra). Rotációs gépek estén, a kétirányú erőhatások vagy a bélyegzők billegése miatt az erővonalak elferdültek, ami a tabletták nem egyenlő részekre történő töréséhez vezet (12. ábra).

4. Összegzés

A tabletták felezhetőségének a kérdése ráirányította a figyelmet a folyamatban részt vevő tényezők alaposabb vizsgálatára, a tabletták préselhetőségének, posztkompRESSZIÓS tulajdonságainak, az anyagok kompresszió során tanúsított viselkedésének és a tablettázógépek közötti jellemző különbségek minél pontosabb felderítésére. A tabletták szerkezetének és felezhetőségének kapcsolata szintén fontos részét képezte a vizsgálatoknak.

A matricafalhoz való adhézió és súrlódás, valamint az elasztikus visszarugózás talán a legfontosabb paraméterek, melyek befolyásolják a préselt tabletták tulajdonságait. Az adhézió befolyásolni fogja mind az anyagok folyási tulajdonságait/a töltést, mind a tabletta kilökése során mért súrlódást. Ez a paraméter a felületi szabadenergiából számolható, azonban a porkeverékek felületi tulajdonságainak modellezése az egyes komponensek paramétereire alapján egy nagyon bonyolult probléma. Az adhéziós erők és a szétterülési paraméterek mellett a szemcsék mérete és alakja is befolyásolni fogja az elrendeződésüket a keverékben, ami meghatározza a keverék általános viselkedését. Ezen jelenségek pontos leírása további vizsgálatokat igényel.

Az anyagok plaszticitása általában függést mutat az alkalmazott préserőtől. Ha ez a préserő függés jelentős, a tabletta szilárdság-préserő függvények görbületet mutatnak, ami megnehezíti a posztkompRESSZIÓS tulajdonságok pontos előrejelzését.

Az alkalmazott préserő talán a legfontosabb paraméter a tabletták tulajdonságait meghatározó tényezők közül, azonban a tényleges terhelés más elemeket is tartalmaz, mint pl. a préselési idő, melyet szintén figyelembe kell venni a modell megalkotása során.

Az alkalmazott tablettázógép típusa szintén jelentőséggel bír, nemcsak a préselési időben tapasztalható különbségek miatt, hanem az eltérő terhelési irányok miatt, amely különbségeket eredményez a szemcsék és az erővonalak elrendeződésében. Ezek a jelenségek kiválóan tanulmányozhatóak komputer mikrotomográfia segítségével.

A felületi tulajdonságok szerepének felismerése a közvetlen préselés során nagyban hozzájárul az anyagok viselkedésének megértéséhez, és a tabletták tulajdonságainak előre jelezhetővé válásához. Azonban annak pontos felderítése, hogy az egyes anyagok tulajdonságai hogyan befolyásolják a

binér vagy magasabb rendű keverékek tulajdonságait, még további vizsgálatokat igényel. Az ICH Q8-as irányelve szükségessé teszi a termék minőségének alapos ismeretét a felhasznált anyagok, a gyártási eljárások és eljárási paraméterek széles tartományában, ami neurális hálózat segítségével valósítható meg. Ilyen irányú kísérleteket is végeztünk, ezek taglalása azonban meghaladja a dolgozat kereteit.

IRODALOM

1. Barra J., Lescure F., Falson-Rieg F., Doelker E.: *Pharm. Res.* 15, 1727-1736 (1998).
2. Ndindayino F., Henrist D., Kiekens F., Vervaet C., Remon J.P.: *Int. J. Pharm.* 189, 113-124 (1999).
3. Rasenack N., Müller B.W.: *Int. J. Pharm.* 244, 45-57 (2002).
4. Kaerger J.S., Edge S., Price R.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 22, 173-17 (2004).
5. Sun C., Grant D.J.W.: *Int. J. Pharm.* 215, 221-228 (2001).
6. Hiestand E.N.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44, 229-242 (1997).
7. Podczek F., Newton J.M., James M.B.: *Int. J. Pharm.* 145, 221-229 (1996).
8. Anuar M.S., Briscoe B.J.: *Powder Technol.* 195, 96-104 (2009).
9. Vachon M.G., Chulia D.: *Int. J. Pharm.* 177, 183-200 (1999).
10. Palmieri G.F., Joiris E., Bonacucina G., Cespi M., Mercuri A.: *Int. J. Pharm.* 298, 164-175 (2005).
11. Pintyéné Hódi K., Szabóné Révész P., Miseta M., Selmeczi B.: *Acta Pharm. Hung.* 54, 127-132 (1984).
12. Sovány T., Kása jr. P., Vakli K., Pintye-Hódi K.: *X-Ray Spectrom.* 38, 505-509 (2009).

Érkezett: 2014. november 1.

Szónikus kavitáció alkalmazása hatóanyag szemcseméretének csökkentésére^{1*}

BARTOS CSILLA^{1,2}, AMBRUS RITA¹, SZABÓNÉ RÉVÉSZ PIROSKA^{1*}

¹Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Intézet, Szeged, Eötvös u. 6-6720

²Richter Gedeon Nyrt., Budapest, Gyömrői út 19-21-1103

*Levelezési cím: revesz@pharm.u-szeged.hu

Summary

Bartos, Cs., Ambrus, R., Szabó-Révész, P.: **Particle size reduction using acoustic cavitation**

Different pharmaceutical technological processes have been used for modification of the physico-chemical and biopharmaceutical properties of drugs. Changes of crystal size, distribution and morphology can open up new, alternative administration routes, e.g. intranasally and the pulmonary route, where the particle size is a determining factor. A wet grinding method based on acoustic cavitation (the collapse of bubbles or voids formed by sound waves) is a novel possibility for modification of the properties of particles. During our work this wet grinding technique was studied. The effect of this method was investigated on particle size reduction. The samples were treated with extreme sonication parameters. The effect of the concentration of the polymer was examined on the particle size reduction. Meloxicam was chosen as a model crystalline drug because of its poor aqueous solubility. The structural characterization and the morphological analysis of the dried products were carried out by DSC, XRPD and SEM. It was found that the acoustic cavitation resulted in crystalline micronized product.

Keywords: meloxicam, particle size reduction, acoustic cavitation, extreme sonication parameters

Összefoglaló

A hatóanyagok fizikai-kémiai és biofarmáciai sajátosságainak változtatására számos gyógyszer technológiai megoldás ismeretes. A részecskeméret csökkentés és a morfológia módosítása egy hatóanyag esetében új, alternatív beviteli kapukat nyithat meg, mint pl. a nazális vagy a pulmonáris bevitelt. Ilyen gyógyszerformák esetében a szemcseméret, szemcseméret megoszlás meghatározó paraméter. A szónikus kavitáción alapuló őrlés új lehetőséget nyújt a hatóanyag szemcsék sajátosságainak megváltoztatására. Munkánk során akusztikus kavitáción alapuló ultrahangos nedves őrlést alkalmaztunk szemcseméret csökkentés céljából. Adott szonikációs paraméterek mellett az alkalmazott polimer koncentrációjának hatását vizsgáltuk a szemcseméret csökkentésre. Modellanyagként meloxikámot, mint rossz vízoldékonyságú, nem szteroid gyulladásgátlót alkalmaztunk. A szilárd fázis kinyerését követően vizsgáltuk a termékek fizikai-kémiai és morfológiai sajátosságait (DSC, XRPD, SEM). Megállapítottuk, hogy kristályos szerkezetű, mikronizált hatóanyagot tartalmazó termék állítható elő.

Kulcsszavak: meloxikám, szemcseméret csökkentés, akusztikus kavitáció, szélsőséges szonikációs paraméterek

1. Bevezetés

A nedves őrlés jól ismert eljárás különböző hatóanyagok pre-szuszpenziójának előállítására, amelyek közti terméként felhasználhatók gyógyszerforma előállítására (kapszula, tableta, injekció, orrspray, orrgél stb.) [1]. Mint ismeretes, a nedves őrlés a száraz őrléshez képest kevesebb energiát és időt vesz igénybe. A zárt rendszer miatt nincs kiporzás, továbbá csökken az anyag felmelegedése is [2]. Nedves őrlés golyós malmok, koloid malmok és kavitáción alapuló eljárások segítségével valósítható meg.

Az ultrahangos szonotróddal generált kavitáción alapuló homogenizálás széles körben használt a gyógyszer technológia területén [3]. Alkalmazható emulziók [4], suszpenziók [5] előállításá-

ra, valamint kristályosításnál alkalmas a szemcseméret csökkentésére (bottom up- integráló eljárás) [6]. A szónikus kavitáción alapuló ultrahangos nedves őrlés, mint dezintegráló művelet (top down) új irányvonalként jelenik meg ebben a témában. Az akusztikus kavitáció fizikai jelenség, amely akkor következik be, amikor az ultrahang hullámok által keltett buborékok, üregek összeroppannak, az egymásnak csattanó folyadékfelületek lökéshullámot keltenek, ami rezgéssel és a környező szilárd testek eróziójával jár [7]. A méretcsökkentés – dezintegráció révén – a kavitáció eredménye; az általa generált nagy nyíróerő képes szétszakítani a részecskéket, legyőzve az azokat összetartó erőket. A részecskék elsősorban a rácshibák, repedések mentén dezintegrálódnak [8]. Szemcseméret csökkentésre az ultrahangos energiát 20-100 kHz közötti frekvencia tartományban alkalmazzák [9]. A statikus szonikáció esetében a nyugalomban lévő mintát ultrahangozzuk, így a kavitáció hatása

¹ A szerzők a cikket Kata Mihály emeritus professzornak ajánlják 80. születésnapja alkalmából, tiszteletük jeléül.

a szonotródtól távolodva csökken (a rendszerre nézve inhomogén).

Az ultrahangos folyadékkezelést számos paraméter befolyásolja (amplitúdó, nyomás, hőmérséklet, a kezelendő mintában lévő komponensek koncentrációja). A szonikálás hatékonysága az egységnyi térfogatra (V) jutó energiamennyiség (E) függvényével (f) fejezhető ki:

$$\text{hatás} = f(E/V),$$

ahol az energia (E) a teljesítményből (P) és a kezelés időtartamából (t) tevődik össze:

$$E[t] = P[W] * t[s]$$

A függvény az egyes paraméterek változtatásával módosul [10].

Jelen kísérletes munka előzményeként ultrahangos nedves őrlést alkalmaztunk. Faktoriális kísérleti tervet készítettünk és meghatároztuk az eljárási paramétereket. Az optimalizálás a termék szemcseméretére történt [11]. Munkánk során az optimalizált paraméterekhez képest olyan „szélsőséges” paramétereket alkalmazva készítettünk mintákat, amelyekkel tovább kívántuk csökkenteni a szemcseméretet. Modellanyagként rossz vízoldékonyságú hatóanyagot, a meloxikámot (MEL) választottuk. Célunk volt annak vizsgálata, hogy az így előállított termékben a MEL szemcseméret csökkenthetőségén kívül, a kavitáció milyen változásokat idéz elő a termék fizikai-kémiai és morfológiai sajátjaiban.

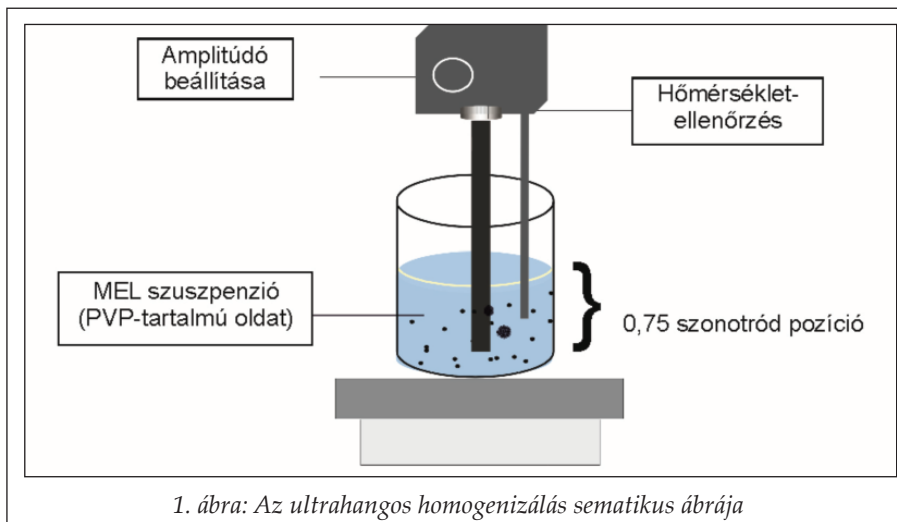
2. Anyagok és termék előállítása ultrahangos technikával

Anyagok

Felhasznált anyagok: meloxikám (MEL) – EGIS Gyógyszergyár (Budapest, Magyarország); PVP K-25 (PVP) (polivinilpirrolidon) – ISP Customer Service GmbH (Köln, Németország).

Szemcseméret-csökkentés ultrahangos eljárás alkalmazásával

A MEL szemcseméretét nagy intenzitású ultra-



hanggal (Hielscher UP 200S, 200W, Németország), statikus szonikációval csökkentettük. A korábban optimalizált paraméterekhez képest (70%-os amplitúdó, 36 °C, 30 perc) „szélsőséges” paramétereket alkalmaztunk. A mintákat 90%-os amplitúdóval, 50 °C-on (Julabo, Németország), 60 percen át ultrahangoztuk, a szonotród minden minta esetében a teljes folyadéktest 75%-áig merült a rendszerbe (1. ábra). A MEL koncentrációja 20 mg/10 ml volt. Az eljárás során minden minta esetében diszperziós közegként 25 ml térfogatú, különböző koncentrációjú PVP K-25-oldatot (0,1, 0,5 és 2,0%) alkalmaztunk. A PVP, mint polimer a gyógyszeriparban is széles körben alkalmazott diszpergálószer. A MEL karboxil-csoportja és a PVP között kialakuló gyenge másodlagos kötés segít egymástól távol tartani a hatóanyag-részecskéket csökkentve ezzel az aggregáció veszélyét [12].

3. Vizsgálati módszerek

3.1 Szemcseméret megoszlás, morfológia

A MEL szemcseméretét és méreteloszlását Malvern Mastersizer 2000 készülékkel (Malvern Instruments, Worcestershire, UK) határoztuk meg, Hydro 2000 SM kis térfogatú diszpergáló egységgel. A D0,1, D0,5, D0,9 értékeket térfogatszervi méretanalízissel határoztuk meg.

A kiindulási hatóanyag és a szilárd minta morfológiai jellemzése pásztázó elektronmikroszkóppal történt (Hitachi S4700, Hitachi Scientific Ltd., Japan). A minta töltődésének megakadályozása céljából arany-palládium bevonó anyagot használtunk, 18 mA plazmaáram alkalmazásával. A felvételek 15 kV nagyfeszültség, 10 µA elektronáram és 0,1 Pa elővákuum beállításával készültek.

3.2 Szerkezeti sajátosságok

A termékek termoanalitikai sajátosságait Mettler Toledo STAR® termoanalitikai készülékkel (Mettler Inc., Schwerzenbach, Svájc) határoztuk meg. A DSC (differenciál pásztázó kalorimetria) méréseket argon gáz átalarmoltatásával (10l/óra) végeztük (2-5 mg-os minta, 25-300 °C, 5 °C/perc fűtési sebesség).

A hatóanyag kristályos jellegét porróntgen diffrakciós vizsgálatokkal határoztuk meg (Miniflex II Rigaku porróntgen diffraktométer, Rigaku Co. Tokyo, Japan). Mérési paraméterek: Cu ($K\alpha=1,5405 \text{ \AA}$), 30 kV, 15 mA.

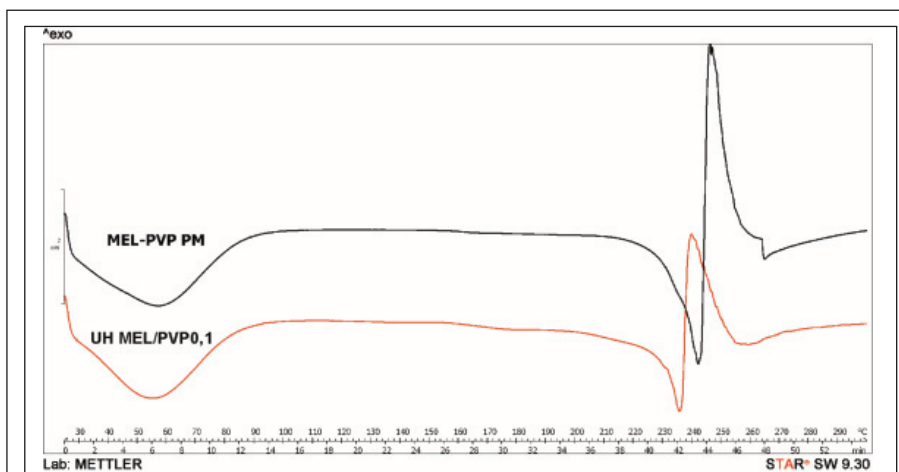
4. Eredmények értékelése

4.1 MEL szemcseméret csökkentése különböző PVP-koncentráció mellett

A minták szemcseméret megoszlását ultrahangozott pre-diszperzióban határoztuk meg. Az eredmények az **1. táblázatban** láthatók, amelyek alapján elmondható, hogy a kiindulási mérethez képest mindhárom minta esetében jelentős mértékben lecsökkent a MEL szemcsemérete. Mivel a PVP mennyisége nem befolyásolta lényegesen a szemcseméret-megoszlást, egymáshoz viszonyítva a három termékben, ezért a legkisebb PVP-tartalmú mintát vizsgáltuk tovább. Az alacsony segédanyag-koncentráció mellett végzett mikronizálás mind gazdasági, mind citotoxicitás szempontjából is előnyösebb.

4.2 Szilárd fázisú termék jellemzése

A 0,1% PVP-tartalmú szuszpenzióból (UH MEL/PVP_{0,1}) 40 °C-on vákuum szárítóban távolítottuk el a vizet (Binder, Németország) abból a célból, hogy szilárd fázisú terméket nyerjünk. A szárítást köve-



2. ábra: A MEL PVP-vel alkotott fizikai keverékének (MEL-PVP PM) és a 0,1% PVP-tartalmú szuszpenzióból nyert szilárd fázisú termék (UH MEL/PVP_{0,1}) DSC görbéje

tően a termék fizikai-kémiai sajátosságait vizsgáltuk és annak fizikai keverékével (MEL-PVP PM) hasonlítottuk össze. A kezelt minta hőmérséklete szonikálás során 53 °C-ig emelkedett, tehát hő hatására bomlás nem következett be.

DSC felvételek

A kezeletlen MEL-nek 259,27 °C-on jól definiálható olvadáspontja van. A PVP amorf sajátosságú segédanyag, olvadásponttal nem rendelkezik. A MEL-PVP fizikai keverékében és a szilárd fázisú minta görbéjén is megfigyelhető a hatóanyag kristályos olvadáspontja, amivel a MEL kezelés és szárítás utáni kristályos jellegét bizonyítottuk (**2. ábra**). A fizikai keverék esetében az olvadáspont-csökkenés annak köszönhető, hogy a PVP az üvegesedési hőmérsékletén ($T_g = 34 \text{ °C}$) meglágyul, ennek következtében a MEL olvadása alacsonyabb hőmérsékleten következik be (242 °C). A kezelt, szárított mintában megfigyelhető további olvadáspont-csökkenés (236 °C) azzal magyarázható, hogy a kisebb kristályok megolvadásához kevesebb energiára van szükség.

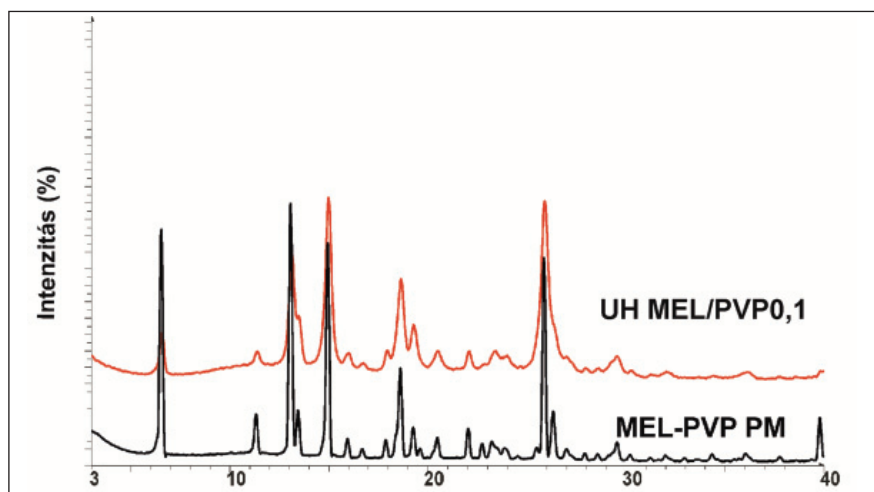
XRPD eredmények

A porróntgen-diffrakciós eredmények ugyan csak a minta kristályos jellegét bizonyítják. A ka-

1. táblázat

Szonikált termékek szemcseméret-megoszlása különböző PVP-koncentráció mellett

	PVP-oldat (%)	D0,1	D0,5	D0,9
MEL _{kiindulási}	-	10,82	34,03	75,81
UH MEL/PVP _{0,1}	0,1	0,16	3,08	16,80
UH MEL/PVP _{0,5}	0,5	0,14	2,79	19,09
UH MEL/PVP _{2,0}	2,0	0,28	3,93	12,91



3. ábra: A MEL PVP-vel alkotott fizikai keverékének (MEL-PVP PM) és a 0,1% PVP-tartalmú szuszpenzióból nyert szilárd fázisú termék (UH MEL/PVP_{0,1}) porrántgen felvétele

rakterisztikus csúcsok a fizikai keverék és a szilárd fázisú minta esetében is megjelennek. A MEL-re jellemző csúcsok 13,22, 15,06, 26,46 és 26,67 2θ értékeknél olvashatók le (3. ábra). Mivel a fizikai keverék és a termék jellemző csúcsai egybeesnek – azon túl, hogy a MEL kristályos maradt – az is megállapítható, hogy polimorf módosulat a kezelés hatására nem keletkezett. A szonikációval előállított mintában a csúcsok intenzitása kisebb a fizikai keverékben található MEL csúcsaihoz képest, ami a méretcsökkenéssel magyarázható.

Elektronmikroszkópos felvételek

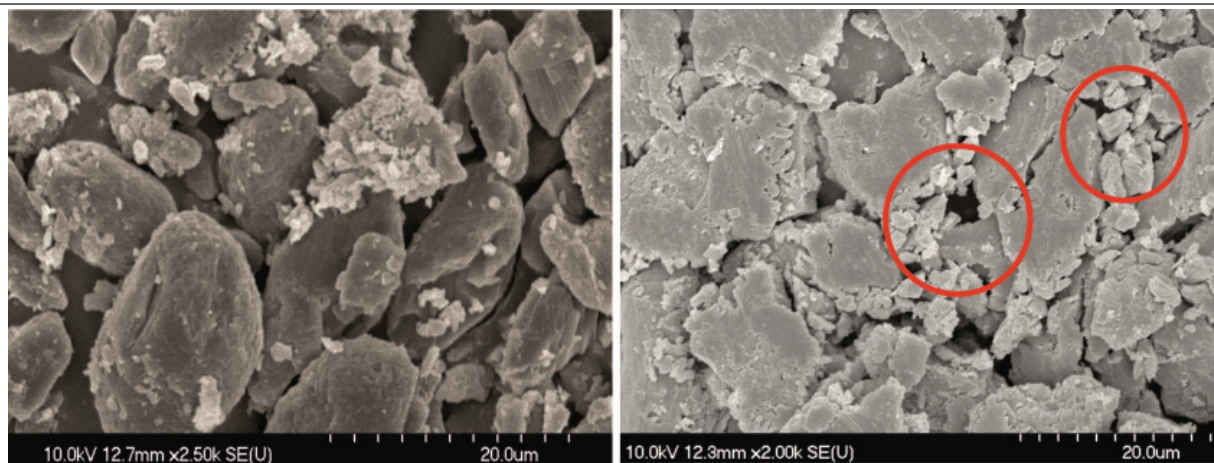
Az elektronmikroszkópos képek alapján látható, hogy a kiindulási MEL kristályai nagy, oszlo-

pos kristályok. A szilárd fázisú termék hatóanyag kristályai szabálytalan alakúak, egyenetlen felszínűek. A MEL kristályok a felvételen is látható, nagyméretű, amorf PVP-részecskék között detektálhatók (4. ábra).

5. Összegzés

Közleményünk összefoglalót adott a kavitáció jelenségéről, az ultrahangos nedves őrléses eljárásról. Munkánk során statikus szonikációt alkalmaztunk a MEL szemcseméretének

csökkentése céljából, s vizsgáltuk a különböző PVP-koncentráció szemcseméretre gyakorolt hatását. Megállapítottuk, hogy az alkalmazott eljárási paraméterekkel (90%-os amplitúdó, 50 °C, 60 perc, 75% szonotród pozíció) mikronizált MEL-t tartalmazó pre-szuszpenzió állítható elő, amely alkalmas közvetlenül szuszpenziós orrspray és orrgél fejlesztésére. A 0,1% PVP-t tartalmazó minták szárítását követően, fizikai-kémiai vizsgálatokat végeztünk. Megállapítottuk, hogy kristályos szerkezetű, mikronizált hatóanyagot tartalmazó termék állítható elő. Terveink között szerepel nátrium-hialuronát, mint mukoadhezív segédanyag, továbbá Cremophor RH 40, illetve kitozán, mint permeabilitást fokozó segédanyagok alkalmazásával nazális gyógyszerforma fejlesztése.



4. ábra: A kiindulási MEL és a 0,1% PVP-tartalmú szuszpenzióból nyert szilárd fázisú termék (UH MEL/PVP_{0,1}) elektronmikroszkópos felvétele

IRODALOM

- [1] Juhnke, M., Martin, D., John, E.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 81, 214-222 (2012).
- [2] Sipos P.: Gyógyszertechnológiai műveletek középüzemi méretben, Galenusi gyógyszerkészítmények előállítása és vizsgálata. JATEPress, Szeged, 2005. 71-104. old.
- [3] Mettin, R., Cairós, C., Troia, A.: Ultrason. Sonochem. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultsonch.2014.08.015> (2014).
- [4] Behrend, O., Ax, K., Schubert, H.: Ultrason. Sonochem. 7, 77-85 (2000).
- [5] Benes, E., Grösschl, M., Handl, B., Trampler, F., Nowotny, H.: Das europäische TMR-Netzwerk Ultrasonic Separation of Suspended Particles. Proc. Joint Symposium AAA and ÖPG TC Acoustics, Graz, Austria. 2, 1998, pp. 14-15.
- [6] Hatkar, U. N., Gogate, P. R.: Chem. Eng. Process. 57-58, 16-24 (2012).
- [7] Caupin, F., Herbert, E.: Comptes Rendus Physique. 7, 1000-1017 (2006).
- [8] Patil, N.M., Pandit, B.A.: Ultrason. Sonochem. 14, 519-530 (2007).
- [9] Sandilya D. K., Kannan A.: Ultrason. Sonochem. 17, 427-434 (2010).
- [10] <http://www.hielscher.com> [2013. 10. 10.] Hielscher T.: Ultrasonic production of nano-size dispersions and emulsions
- [11] Bartos, Cs., Kukovecz, Á., Ambrus, R., Farkas, G., Radacsi, N., Szabó-Révész, P.: Chem. Eng. Process. 87, 26-34 (2015).
- [12] Mártha, Cs., Kürti, L., Farkas, G., Jójárt-Laczovich, O., Szalontai, B., Glässer, E., Deli, M. A., Szabó-Révész, P.: Eur. Polym. J. 49, 2426-2432 (2013).

Érkezett: 2014. december 5.

Bioszenzorok alkalmazhatósága a gyógyszerkutatás szemszögéből

KRISTÓ KATALIN, SOVÁNY TAMÁS, HÓDI KLÁRA*, IFJ. REGDON GÉZA

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai Intézet 6720 Szeged, Eötvös u. 6.
levelező szerző e-mail: klara.hodi@pharm.u-szeged.hu

Summary

Kristó, K., Sovány, T., Hódi, K. Regdon G. jun.: **Application of biosensors from the point of drug research**

With the increasing number of protein active agents produced by the biotechnological route, the suitable analytical methods will also be important. The detection of small changes of protein and the monitoring of the processes of the biotechnological procedure are important. Biosensors can be applied for the detection of very low concentrations with nearly 100% selectivity. The aims of our work are to give basic information about biosensors, about their grouping and potential field of application.

Keywords: biosensors, biological drugs, proteins, analytics

Összefoglalás

A biotechnológiai úton előállított fehérje típusú hatóanyagok megjelenésével a megfelelő analitikai módszerek iránt is egyre nagyobb az igény. Fontos, hogy már kismértékű változásokat is ki tudjunk mutatni, illetve monitorozni tudjuk a biotechnológiai folyamatok során lejátszódó folyamatokat. A bioszenzorok lehetőséget nyújthatnak rendkívül kis koncentrációjú anyag detektálására is, és alkalmazásukkal csaknem 100 % szelektivitás érhető el. Munkánk célja, hogy egy áttekintést adjon a bioszenzorokról, azok csoportosításáról és a lehetséges alkalmazási területekről irodalmi adatok alapján.

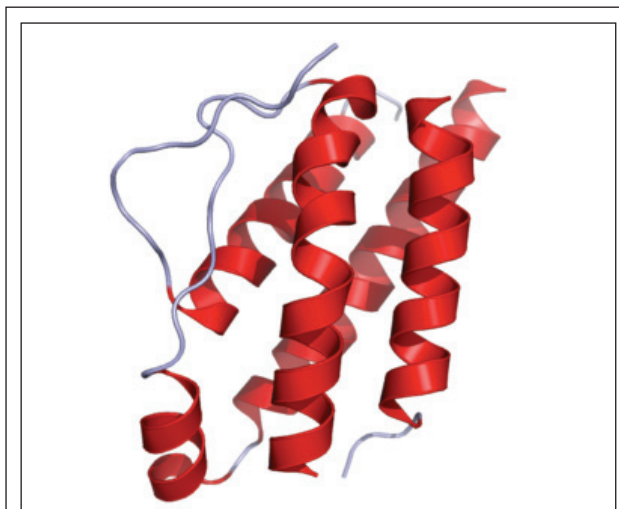
Kulcsszavak: bioszenzor, biológiai gyógyszerek, fehérjék, analitika

Bevezetés

A biológiai eredetű és biotechnológiai úton előállított hatóanyagok egyre inkább a figyelem és a gyógyszerkutatás középpontjába kerülnek, mert specifikus aktivitással rendelkeznek, és biodegradábilis anyagok, vagyis nem keletkeznek káros metabolitok a bomlásuk során. Ilyen anyagok pl. az erythropoietin, infliximab, interferon és az interleukinek (1. ábra) is. Ezért egyre nő az igény

olyan korszerű analitikai berendezések iránt, melyek érzékenysége rendkívül nagy, a biológiai eredetű hatóanyagok funkcióvesztését detektálni képesek, és mindezek mellett a piaci verseny során a gyógyszeripar szereplői számára költséghatékony detektálást tudnak biztosítani. Közleményünk célja, hogy összefoglalja azokat a leggyakrabban alkalmazott bioszenzorként alkalmazható módszereket, melyek potenciálisan megfelelhetnek a fenti kívánalmaknak.

A bioszenzorok fejlesztésével foglalkozó kutatás egy viszonylag új területet jelent, hiszen csak közel 50 éves múltra tekinthet vissza. Összefoglaló néven a bioszenzorok olyan érzékelők, melyek valamilyen biológiai reakció során bekövetkező jel átalakítására, detektálására képesek, melyek egy berendezés részét képezik. Ezek a komplett berendezések tartalmaznak magát a bioszenzort, melyek a detektált jel átalakítására és az eredmény kijelzésére is képesek [1]. Tágabb értelemben ide sorolhatóak például a mára már széles körben alkalmazott immunoassay-k is (enzyme immunoassay (EIA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), radioimmunoassay (RIA), fluorescence immunoassay (FIA)), de ezekben az esetekben a jel közvetett úton, míg az immunoszenzorok és bioszenzorok esetében közvetlen úton detektálható [2, 3]. A jelölésmentes bioszenzoroknak tehát az a nagy előnye a jelölést alkal-



1. ábra: Interleukin-2 kristályszerkezete, melyet daganatterápiában alkalmaznak (Forrás: www.wikipedia.org)

mazó immunoassay-kkel szemben, hogy közvetlenül a transzducer felületén bekövetkező változás detektálható [4]. A dolgozatban említésre kerülő berendezések nem csak bioszenzoroként alkalmazhatóak, hanem nagy érzékenységüknek köszönhetően nanotechnológiai, polimerkémiai, fizikai-kémiai és elektrokémiai kutatásokban is sikeresen alkalmazhatóak. A bioszenzorok elnevezés tehát egy átfogó név, amely a biológiai reakciók detektálására alkalmas érzékelők gyűjtőneve. A bioszenzorokban általában a transzducer felületén valamilyen bioágenst rögzítünk, mely az általunk vizsgálni kívánt anyaggal egy szelektív biológiai reakciót vált ki, amit érzékelni tudunk, ezzel rendkívül nagy pontossággal meg tudjuk határozni a koncentrációját.

Bioszenzorok előnyei, alkalmazási területeik

A bioszenzorok legfőbb előnyei a specifikusság, kevesebb minta és reagens igény és a rendkívül nagy érzékenység, aminek a jelentősége a biotechnológia és a nanotechnológia fejlődésével egyre nagyobb. Fontos, hogy az új fehérje típusú hatóanyagokat és az azokban bekövetkező változásokat a lehető legnagyobb pontossággal tudjuk detektálni. A jelenlegi gazdasági verseny során pedig a reagens és minta igény csökkentése sem elhanyagolható szempont a gyógyszerkutatásokban és a gyógyszeriparban. További előnyként említhető az egyszerű és gyors mérési procedura is. A bioszenzorok egy részét már ma is alkalmazzák, míg vannak még kutatási fázisban lévő szenzorok és új alkalmazási lehetőségek is. A bioszenzorok alkalmazhatóak a biotechnológiai folyamatok monitorozására pl. a fermentorokban, de alkalmasak allergia tesztek és glükóz szenzorok előállítására, valamint az élelmiszeriparban, laboratóriumi diagnosztikában és a gyógyszeriparban toxikológiai és interakció vizsgálatokra is. Vannak olyan területek, ahol már rutinszerűen alkalmazzák, de pl. a gyógyszeripari alkalmazás még csak részben valósult meg. Ennek ellenére számos tudományos közlemény olvasható a témában.

Csoportosítás

Jelölés módja szerint megkülönböztethetünk:

- jelölésmentes és
- jelölést alkalmazó bioszenzorokat.

Jelölést alkalmazó például a fent említett EIA, ELISA, RIA vagy FIA. Az utóbbi években azonban a figyelem középpontjában inkább a jelölésmentes módszerek fejlesztése áll.

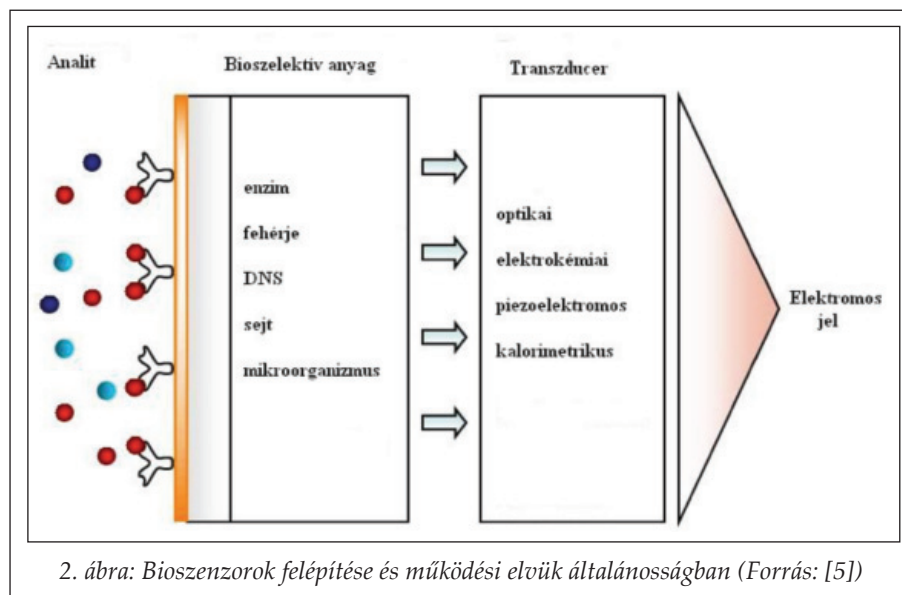
További csoportosítási lehetőség, hogy megkülönböztessük azokat a bioszenzorokat, amelyekben a transzducer felületén szelektíven megkötődik a vizsgálandó anyag (affinitás bioszenzorok), és azokat, amelyek esetében a transzducer felületén valamilyen reakció is lejátszódik a kötődés után (reaktív bioszenzorok). Ez a reakció lehet egy enzimreakció, vagy pl. egy sejtben belül bekövetkező anyagcsereváltozás is. Ezen két fő csoportot további 2-2 csoportra oszthatjuk. Az affinitás bioszenzorokon belül megkülönböztetünk immuno-szenzorokat és nukleotid szenzorokat.

A nukleotidszenzorok működési elve, hogy egyszálú DNS láncokat (ssDNS) immobilizálnak a transzducer felületre, melyhez szelektíven tud kötődni a komplementer ssDNS párja. Az immuno-szenzorok működése pedig az antigén-antitest kötődéseken alapul. Ebben az esetben, ha az antigént szeretnénk detektálni, akkor a megfelelő antitestet kell immobilizálni, ha pedig egy adott antitestet keresünk (pl. egy fertőzés után, a vérben még keringő antitestek), akkor a megfelelő antigént kell immobilizálni a transzducer felületére.

A fent említett reaktív bioszenzorok csoportján belül szintén két alcsoportot különböztethetünk meg. Az egyik az enzimatis és biokatalitikus bioszenzorok, melyek enzimreakciók alapján működnek. Ezekben az esetekben lehetőség van arra, hogy az enzimet immobilizálják a felületre és ezt követően a szubsztrát oldatába merülve megkezdődik az enzimreakció. Az enzim változatlan formában marad a felületen, de közben képes kifejteni katalitikus hatását. A szubsztrát oldatának koncentrációja folyamatosan csökken, míg el nem ér egy egyensúlyi állapotot. Az enzimreakció sebessége függ a szubsztrát koncentrációjától, tehát ennek a módszernek a feltétele, hogy detektálni tudjuk valamilyen módon az egységnyi idő alatt elbomlott szubsztrát mennyiséget. Erre alkalmasak lehetnek például az amperometriás bioszenzorok.

Ugyanilyen elrendezésben ezzel a módszerrel lehetőség van enzim inhibitorok jelenlétének kimutatására is, hiszen ha valamilyen enzim inhibitor van jelen, akkor az enzimreakció nem fog lejátszódni. Egy másik lehetséges elrendezés, hogy nem az enzimet, hanem a szubsztrátot rögzítjük a transzducer felszínére és az enzim oldatába merítjük. Ebben az esetben lehetőség nyílik az enzimek aktivitásának meghatározására is.

A reaktív bioszenzorok másik alcsoportja az élő sejt alapú bioszenzor, melynek feltétele, hogy olyan sejteket vagy szövettenyészetet találjunk, mely a detektálni kívánt anyag jelenlétében meg-



változtatja anyagcseréjét, amit képesek vagyunk detektálni. További feltétel ebben az esetben, hogy olyan immobilizálási technikát kell választani, mely során a sejtek életben maradnak [1].

A bioszenzorok egy másik csoportosítási lehetősége az átalakítandó jel típusán alapszik, ami lehet (2. ábra):

- optikai,
- elektrokémiai változás,
- piezoelektromos,
- kalorimetrikus,
- (entalpia).

Ez alapján tehát beszélhetünk:

- optikai,
- elektrokémiai,
- piezoelektromos (akusztikus vagy tömegmérésen alapuló),
- kalorimetrikus bioszenzorokról.

Elektrokémiai bioszenzorok

Az elektrokémiai változás alapján megkülönböztetünk:

- konduktometriás
- potenciometriás és
- voltametriás (amperometriás) bioszenzorokat.

A potenciometriás csoportba sorolható pl. a térvezérlésű tranzisztor (FET), melynek egy enzimaktivitás mérésre továbbfejlesztett változata az ENZFET szenzor [6]. A voltametriás szenzorok csoportjába pedig a glükóz szenzorokat sorolhatjuk. Érdeemes megemlíteni továbbá az Elektrokémiai Impedancia Spektroszkópiát (EIS) is, mely szintén az elektrokémiai bioszenzorok csoportjába sorolható.

Optikai bioszenzorok

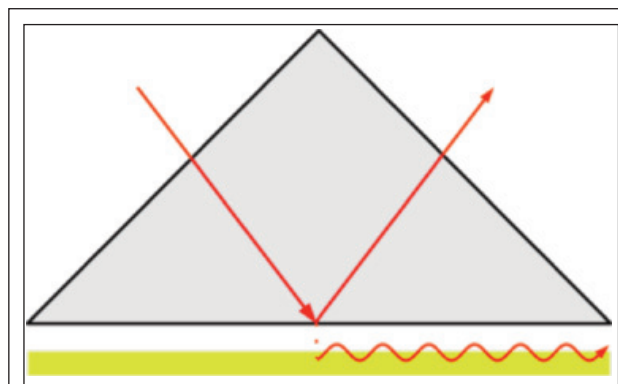
Az optikai bioszenzorok közül a felületi plazmon rezonancia (SPR) mérésen alapuló módszer a legújabb tudományos közleményekben egyre többször szerepel. Ebben az esetben egy prizma felületén található vékony fémrétegben (általában arany) létrejövő plazmon rétegben hullámszerű kényszerpályán mozognak az elektronok, melyek a törésmutató megváltozásának hatására más rezonancia szögben lépnek ki a felületről (3.

ábra). A törésmutató megváltozását a felület felett áramló folyadék okozza.

Egy másik, szintén a törésmutató megváltozásán alapuló bioszenzorként alkalmazható berendezés az optikai hullámvezető affinitás szenzor (OWLS). Mindkét berendezés segítségével lehetőségünk van pl. antigén-antitest kölcsönhatás kimutatására is, hiszen a felületen lezajló immunokémiai reakciók hatására megváltozik a törésmutató.

Akusztikus vagy tömegmérésen alapuló módszerek (piezoelektromos)

Ezen esetek mindegyikében a mérés alapját az képezi, hogy egy piezoelektromosan rezgésbe hozott transzducer felületére kötődő anyag hatására a rezgés frekvenciája megváltozik, ami arányos a megkötődött anyag mennyiségével [4]. A piezoelektromosság felfedezése az 1880-as években Pierre Curie és Jacques Curie nevéhez fűződik. Azt tapasztalták, hogy bizonyos anyagokban deformáció ha-



3. ábra: Felületi plazmon rezonancia spektroszkópia működési alapja (SPR) (Forrás: www.wikipedia.org)

tására elektromos feszültség keletkezik. Kezdeti kísérleteiket turmalin kristályokkal végezték, de később felfedezték, hogy a kvarc, a kálium-nátrium-tartarát és a bárium-titanát is rendelkezik hasonló tulajdonságokkal. Fontos azonban megjegyezni, hogy a deformáció iránya is fontos tényező. A kristályszerkezetre csak egy bizonyos irányból történő deformáció vezet töltések megjelenéséhez. Nem sokkal később felfedezték ennek a jelenségnek a fordítottját, ami az *elektrosztrikció*. Ebben az esetben elektromos feszültség hatására egy adott tengely irányában deformálódik a kristály. A kísérletek során azt tapasztalták, hogyha két fémlemez között nyomást fejtenek ki a kvarckristályra, akkor a lemezekon töltések jelennek meg, illetve az elektrosztrikció jelensége is megfigyelhető volt, miszerint elektromos térben deformálódott a kristály. Ha a feszültség periodikusan változik, akkor pedig rezgésbe hozható a kristály. Ebben az esetben a kristálynak van egy adott rezonanciafrekvenciája (pontosan képes tartani), ami a kristály felületén bekövetkező változás (pl. molekula kötődése) hatására változik. Ez az alapja a mérésnek, és ez teszi lehetővé, hogy rendkívül kis mennyiségű anyagot is detektálni tudjunk.

Az irodalom két csoportra bontja ezeket az eszközöket. Az egyik a „bulk acoustic wave devices” (BAW), ide sorolható a kvarc kristály mikromérleg (QCM), a „film bulk acoustic resonators” (FBAR) és a cantilever vagy rezgőnyelv is [7], a másik csoport pedig a „surface generated acoustic wave device” (SGAW), melyhez a különböző típusú SAW berendezések [8] sorolhatóak.

A felületen megkötődő anyag mennyisége pe-

dig arányos a rezonanciafrekvencia eltolódásával, amit Sauerbrey írt le a következő egyenlettel:

$$\Delta m = -\Delta f \cdot k \quad (1)$$

ahol, Δm : a felületen megkötődött anyag mennyisége

Δf : rezonanciafrekvencia eltolódása

k: adott kristályra jellemző érzékenységi faktor, melyet általában a gyártó ad meg.

A QCM készülékekben is kvarc kristályt alkalmaznak, ami egy speciális, arannyal bevont, megfelelő szögben vágott (AT metszés, $36,15^\circ$ az y tengelyre nézve), 0,3 mm vastag és 14 mm széles kristálylemez (4. ábra).

A kristály váltóárammal nagy frekvenciájú rezgésbe hozható. Ezáltal a felületen $0,1 \text{ ng/cm}^2$ -nél kisebb tömegű anyag is detektálható.

A QCM készülék esetében a közeg lehet gáz, illetve folyékony halmazállapotú. A bioszenzoros mérések esetében ez szinte kivétel nélkül folyadék. Ilyenkor a kristály rezonanciafrekvenciáját számos tényező befolyásolja: a közeg viszkozitása és sűrűsége, a kristálylemez vágásának iránya, a kristálylemez vastagsága, a hőmérséklet, az adszorbeált anyag eloszlása, a kristály két oldala közötti nyomáskülönbség és a kristály érdessége [9, 10]. Adott körülmények között a legnagyobb frekvenciaváltozás a tömegváltozás (Df_m) és a kettősrétegben jelentkező viszkozitásváltozás (Df_η) eredményeként jön létre.

$$Df = Df_m + Df_\eta \quad (2)$$

Találhatunk az irodalomban olyan összefüggést is, mely QCM esetében figyelembe veszi a tömegváltozás mellett a folyadék nyomását, viszkozitást és a kristálylemez felületi egyenetlenségét is. Ebben az esetben a következő képlet írható fel [11]:

$$\Delta F = F - F_0 = +\Delta F_p + \Delta F_\eta + \Delta F_r \quad (3)$$

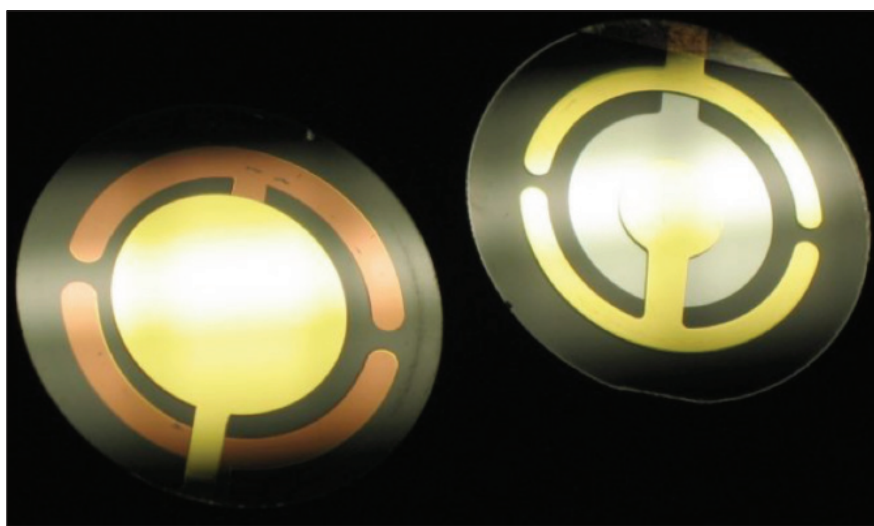
ahol:

ΔF : frekvenciakülönbség

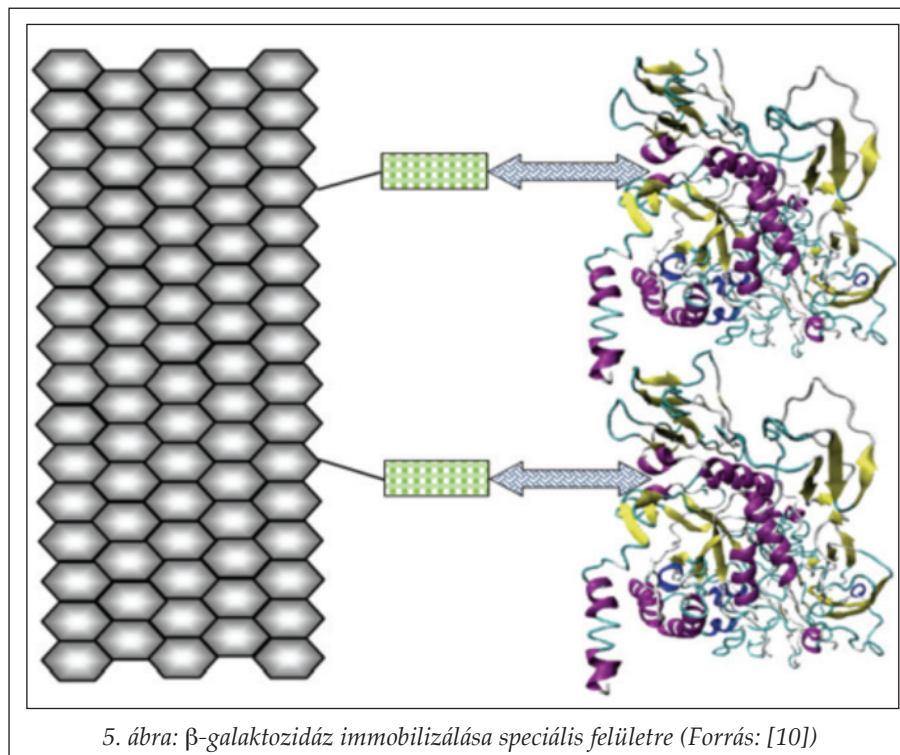
F: mért frekvencia

F_0 : alap frekvencia

ΔF_m : tömeg adszorpció deszorpcióból eredő frekvenciaváltozás



4. ábra: QCM készülékekben alkalmazott arannyal bevont kvarc kristály lemez
(Forrás: www.wikipedia.org)



5. ábra: β -galaktozidáz immobilizálása speciális felületre (Forrás: [10])

ΔF_p : nyomáskülönbségből eredő frekvenciaváltozás

ΔF_v : viszkozitásváltozásból adódó frekvenciaváltozás

ΔF_s : felületi egyenetlenségből adódó frekvenciaváltozás

Immobilizálás

A bioszenzorok esetében általában immobilizálni kell a felületen egy biomolekulát, ami lehetővé teszi számunkra a szelektív kötődést a vizsgálandó anyaggal (pl. 5. ábra). Az immobilizálás egy kulcsfontosságú és nehéz kérdés minden bioszenzor esetében.

A megfelelő immobilizálási módszert főként a rögzíteni kívánt biomolekula tulajdonságai fogják meghatározni. Az irodalomban találkozhatunk kovalens kötéssel történő immobilizálással, amit gyakran tiolokkal vagy ditiolokkal történő előzetes felületkezeléssel valósítanak meg. Ilyenkor a fehérjék cisztein aminosavjaiban található $-SH$ csoportok diszulfid hidakat képeznek a tiol $-SH$ csoportjaival. Ezen kívül még térhálósító anyagokat is alkalmazhatunk. Erre példa a pepszin immobilizálása hidrolizált szilán alkalmazásával, amiből egy térhálós szerkezet fog kialakulni, majd ezt liofilizálás után $4^\circ C$ -on tárolják [13]. Az irodalomban számos természetes és szintetikus polimert találhatunk a témával kapcsolatban. Alkal-

mazott polimerek pl. az alginát, karragenan, kitozán, poliakrilamid és a polisztirol.

A QCM bioszenzorként történő alkalmazásának azonban nem feltétele az immobilizálás. Már korábban említésre került, hogy a közeg viszkozitása is nagymértékben befolyásolja a frekvenciát. Könnyen belátható, hogy egy adott viszkozitású közegben egy adott rezonanciafrekvenciájú kristályt egy más viszkozitású közegbe helyezve, annak frekvenciája megváltozik. Ez az alapja azoknak a méréseknek, melyek során olyan biológiai reakciót detektálhatunk, mely során megváltozik a közeg viszkozitása. A QCM rendki-

vül nagy érzékenysége pedig lehetővé teszi a rendkívül kicsi viszkozitás változás detektálását is. Ilyenkor érdemes azonban olyan biológiai reakciót választani, mely során várhatóan viszkozitás változás fog bekövetkezni. Ilyen lehet pl. amikor valaminek a hatására a fehérje koagulál.

Bioszenzorok alkalmazhatóságának lehetséges előnyei és problémái a gyógyszerkutatásban és a gyógyszeriparban

Mivel még csak fél évszázados múltra tekinthet vissza a bioszenzorok kutatásával és fejlesztésével foglalkozó tudományterület, jelenleg még nincsenek erre vonatkozó szabványok és standardok lefektetve, ami részben hozzájárulhatna ahhoz, hogy a gyógyszerkutatásokban és a gyógyszeriparban is szélesebb körben alkalmazásra kerüljenek.

Mint minden analitikai eljárásnak, a bioszenzor alapú módszereknek is a pontossága, a gyorsasága és a költsége a legmeghatározóbb paraméterek a megfelelő módszer kiválasztása szempontjából. Másfelől pedig az analízis célja fogja eldönteni, hogy mely paraméterek milyen értéken fogadhatóak el számunkra [14]. Például egy gyártásközi ellenőrzés során elképzelhető, hogy a gyorsaság és a költség fontosabb paraméterek lesznek mint a pontosság (egy bizonyos értéken belül). Azonban

egy tudományos kutatás során alkalmazott módszer esetében már más a helyzet (a kutatási területtől függően), hiszen ebben az esetben már az is cél lehet, pl. hogy akár egy antigén-antitest kötődést kimutassunk. Kutatás során ebben az esetben a ráfordított idő és költség lehet, hogy csak másodlagos szempontok lesznek. Ezért a bioszenzor alapú módszerek fejlesztése során a kutatók és fejlesztők töreksenek a mérési pontosság növelésére, a mérési idő csökkentésére vagy a költségek csökkentésére. A bioszenzorok egyedülálló szelektivitással és érzékenységgel rendelkeznek, ez magyarázza, hogy egyre több tudományos kutatás és fejlesztés középpontjában állnak.

A bioszenzor eszközök szelektivitása azon alapzik, hogy számos, a természetben előforduló olyan biomolekula létezik, melyhez szelektíven kötődik egy komplementer molekula. A fejlesztések során ezeket a szelektív kötődéseket használják ki, abban az esetben, ha sikerül a reakció során mérhető jelet detektálni. Ez egyedülállóvá teszi a bioszenzorokat, hiszen ideális esetben szelektivitásuk 100%-os, és nem kell számolnunk a közegben jelen lévő egyéb anyagokkal fellépő keresztreakciókkal.

A bioszenzorok érzékenységét befolyásolhatja az immobilizálás módja. Egyrészt ha károsodnak a biomolekulák, akkor nem tudják megkötni a vizsgálandó anyagot, másrészt az orientáció és a felületi borítottság is fontos tényező, ami akadályozhatja a megkötődést. Például ha egy biomolekula immobilizálás közben úgy orientálódik, hogy az aktív centruma, amihez a mérendő anyagnak kellene kötődni, a transzducer felülete felé fordul, akkor nem jön létre a kötődés. Ha a felületi borítottság túl nagy, akkor pedig nem tud a vizsgálandó molekula minden biomolekulához kötődni, mert egyszerűen a térbeli kiterjedése miatt nem fér oda. A bioszenzorok érzékenysége tehát egyedülálló a nem bioszenzoros módszerekhez képest.

A bioszenzorok egyik jelenlegi problémája a reprodukálhatóság, ugyanis a biológiai anyagok között, melyeket a transzducer felületén immobilizálunk, minimális eltérések lehetnek. Ebből adódik, hogy különböző szériáknál különbségek lehetnek, amit pl a vércukor mérő szenzorok esetében ki tudnak küszöbölni azzal, hogy a különböző gyártási szériákon feltüntetik a mért eredmény kompenzálására szolgáló értéket.

Az irodalomban leggyakrabban elektrokémiai bioszenzorokkal találkozhatunk. Gyógyszerészeti vonatkozásban találhatunk kutatási eredményeket pl. kortizol, kloramfenikol, progeszteron, 17- β -ös-

tadiol és a dopamin elektrokémiai bioszenzorral történő meghatározására. Ezen kívül számos közlemény foglalkozik az optikai bioszenzorokkal történő meghatározással is, mint pl. stanzol, progeszteron, tesztoszteron, ösztriol metabolitok, kokain és a 7-aminoklonazepam esetében [15].

Összefoglalás

A gyógyszerkutatásokban egyre nagyobb számban megjelenő biológiai molekula egyre inkább megköveteli olyan analitikai módszerek megjelenését, melyek hozzájárulnak ezen anyagok pontos és szelektív detektálásához. Munkánk során definiáltuk és csoportosítottuk a bioszenzorokat általánosságban az irodalomban fellelhető információk és közlemények alapján, melyek a későbbiekben megfelelhetnek a gyógyszerkutatások és a gyógyszeripar követelményeinek. E dolgozatnak nem volt célja, hogy teljes részletességgel bemutassa az összes bioszenzorként is alkalmazható eszközt, inkább az irodalomban leggyakrabban előforduló bioszenzorokra fókuszáltunk. Úgy gondoljuk, hogy mindenképpen érdemes a gyógyszerkutatásban és a gyógyszeriparban dolgozó szakembereknek megismerniük ezeket az eszközöket, mert számos előnyös tulajdonságuknak köszönhetően a jövőben, a vázolt problémák megoldása után elképzelhető a rutinszerű alkalmazásuk mind a kutatási, mind a fejlesztési és mind pedig a gyártási szakaszban.

Köszönetnyilvánítás

A kutatás a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

IRODALOM

1. Sántha H.: Új, változtatható felépítésű, elektrokémiai bioérzékelő eszközök konstrukciója és alkalmazásuk Ph.D. doktori értekezés, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Villamosmérnöki és Informatikai Kar, Budapest, 2009.
2. Montagut, Y., García, J. V., Jiménez, Y., March, C., Montoya, A., Arnau A.: QCM Technology in Biosensor. In Biosensors for Health, Environment and Biosecurity; Serra, P.A., Ed.; In-Tech Open Access Publisher: Rijeka, Croatia, 2011.

3. Montagut, Y., García, J. V., Jiménez, Y., March, C., Montoya, A., Arnau, A.: Validation of a Phase-Mass Characterization Concept and Interface for Acoustic Biosensors, *Sensors*, 11, 4702-4720; doi:10.3390/s110504702 (2011).
4. Janshoff, A., Galla, H.-J., Steinem, C.: *Angew. Chem. Int.* 39, 4004-4032 (2000).
5. <http://yildizuludag.wordpress.com/category/biosensors/> [2014. 09. 23.] What is a biosensors?
6. Nagy G.: Kémiai szenzorok, bioszenzorok, Műszaki Kémiai Napok, Veszprém, 2009. április 21-24.
7. Raiteri, R., Grattarola, M., Butt, H. J., Skládal, P.: *Sensors and Actuators B* 79, 115-126 (2001).
8. Länge, K., Rapp, B. E., Rapp, M.: *Anal. Bioanal. Chem.* 391, 1509-1519 (2008).
9. Daikhin, L., Gileadi, E., Tsionsky, V., Urbakh, M., Zilberman, G.: *Electrochim. Acta* 45, 3615-3621 (2000).
10. Répánszki R.: Hasadási és korróziós termékek adszorpciója atomerőművek primerköri szerkezeti anyagain
Doktori értekezés, Eötvös Loránd Tudományegyetem Kémia Doktori Iskola, Budapest, 2011.
11. <http://what-when-how.com/nanoscience-and-nanotechnology/microweighing-in-supercritical-carbon-dioxide-part-1-nanotechnology/> [2014. 07. 21.] Microweighing in Supercritical Carbon Dioxide Part 1 (Nanotechnology), *Electrochemical Sensors*
12. Kishore, D., Talat, M., Srivastava, O. N., Kayastha, A. M.: Immobilization of β -Galactosidase onto Functionalized Graphene Nano-sheets Using Response Surface Methodology and Its Analytical Applications, *Plos One*, DOI: 10.1371/journal.pone.0040708 (2012)
13. Li, B., Zhang, J., Dai, F., Xia, W.: *Carbohydr. Polym.* 88, 206-212 (2012).
14. Burger K.: *Az analitikai kémia alapjai Kémiai és műszeres elemzés*, Alliter Kiadó Budapest 2002.
15. Sanvicens, N., Mannelli I., Salvador J.-P., Valera E., Marco M.-P.: *Trends in Analytical Chemistry*, 30, 541-553 (2011).

Érkezett: 2014. december 12.

Újabb eredmények a periodikus kémiai reakciók kutatásában^{1*}

POROS ESZTER, CSÖRGEINÉ KURIN KRISZTINA

ELTE, TTK, Kémiai Intézet, Analitikai Kémiai Tanszék, Nemlineáris Kémiai Dinamika Laboratórium

1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/a

*Levelezési cím: porose@chem.elte.hu

Summary

Poros, E., Csörgei-Kurin, K.: *Recent results in research on oscillatory chemical reactions*

The mechanisms of the complicated periodical phenomena in the nature (e.g. heart beat, sleep cycle, circadian rhythms, etc) could be understood with using the laws of nonlinear chemical systems. In this article the newest result in the research of the subfield of nonlinear chemical dynamics aimed at constructing oscillatory chemical reactions, which are novel either in composition or in configuration, are presented. In the introductory part the concept of chemical periodicity is defined, then the forms as it can appear in time and space and the methods of their study are discussed. Detailed description of the experimental work that has resulted in two significant discoveries is provided. A method was developed to design pH-oscillators which are capable of operating under close conditions. The batch pH-oscillators are more convenient to use in some proposed applications than the equivalent CSTR variant. A redox oscillator that is new in composition was found. The permanganate oxidation of some amino acids was shown to take place according to oscillatory kinetics in a narrow range of the experimental parameters. The KMnO_4 – glycine – Na_2HPO_4 system represents the first example in the family of manganese based oscillators where amino acids is involved. In the conclusion formal analogies between the simple chemical and some more complicated biological oscillatory phenomena are mentioned and the possibility of modeling periodic processes with the use of information gained from the studies of chemical oscillations is pointed out.

Keywords: nonlinear chemical dynamics, oscillatory reactions, pH-oscillation, manganese based oscillatory system, amino acid

Összefoglalás

A természetben bonyolult formában megnyilvánuló periodikus jelenségek és rokon viselkedési formák (pl.: szívdobogás, alvási ciklusok, cirkadián ciklusok stb.) megértését a periodikus kémiai rendszerekben megállapított törvényszerűségek segíthetik. A közlemény a nemlineáris kémiai dinamika tudományterület egyik altémájában – az összetételükben, vagy a kísérleti kivitelezésükben új oszcilláló kémiai reakciók előállítása terén – végzett kutatómunka legújabb eredményeit mutatja be. A bevezető rész definiálja a kémiai periodicitás fogalmát, tárgyalja a megjelenési formáit, vizsgálati módszereit, a kémiai oszcillátor családokat és ezek kapcsolatát az itt leírt munkával. Részletesen ismerteti azokat a kísérleteket, amelyek elvezettek két jelentős eredményhez. Módszert sikerült kidolgozni olyan pH-oszcillátorok előállítására, amelyek nemcsak nyitott rendszerben, hanem zárt rendszerben is működnek. A zárt-rendszerű változat jelentősen kiszélesíti a pH-oszcillátorok alkalmazási lehetőségeit. Összetételükben új, a mangán redoxi kémiáján alapuló oszcilláló kémiai reakciókat hoztunk létre. Kimutattuk, hogy néhány aminosav permanganátiós oxidációja a paraméterek egy szűk tartományában oszcillációs kinetika szerint játszódik le. A KMnO_4 – glicin – Na_2HPO_4 rendszer a mangán-oszcillátorok első olyan tagja, amelyben a szubsztrát aminosav. A befejezés az egyszerű kémiai és a sokkal bonyolultabb biológiai periodicitás között fennálló formális analógiát sorol fel és rámutat, hogy a kémiai oszcilláló rendszerek tanulmányozásával nyert információk esetleg felhasználhatók az időben és térben periodikus biológiai folyamatok modellezésében.

Kulcsszavak: periodikus kémiai jelenségek, oszcilláló kémiai reakciók, pH-oszcilláció, mangán-oszcillátor, aminosav

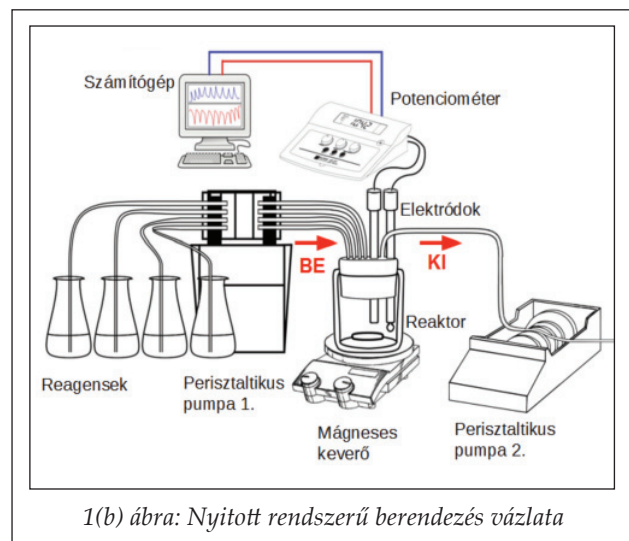
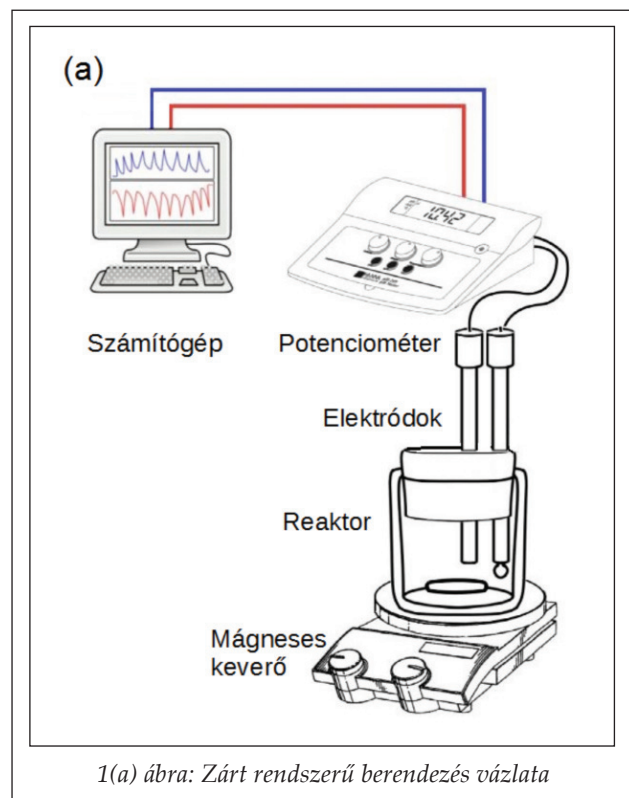
Bevezetés

A periodicitás (periodikusság) általánosan előforduló jelenség az anyagi világban, az anyagi rendszer olyan strukturáltságát jelenti, amelyben szabályosan ismétlődő szakaszok figyelhetők meg az időskálán, vagy a térkoordináták mentén. Kémiai, fizikai, biológiai, technológiai, geológiai, meteorológiai, gazdasági, társadalmi folyamatokban egyaránt találkozhatunk velük. A nappalok és az éjszakák, az évszakok váltakozása, az

ár-ápoly, a glikolízis néhány folyamata, a szív-izom sejtek periodikus összehúzódása és elernyedése, a populációs dinamika érvényesülése az állatvilágban, bizonyos fertőző betegségek ciklikus jelentkezése, a biológiai óra működése, az állatok illetve, az ásványok felületén kialakuló mintázatok mind példaként szolgálnak az időben, illetve térben periodikus jelenségekre. Ezeket az élő és élettelen természetben bonyolult formában megnyilvánuló periodikus jelenségeket az anyagi szerveződés legalacsonyabb szintjén, a molekuláris szinten, egyszerű kémiai reakcióval is elő lehet előállítani.

Kémiai periodicitásról akkor beszélünk, ha egy kémiai folyamatban a reagensek végtermékké való

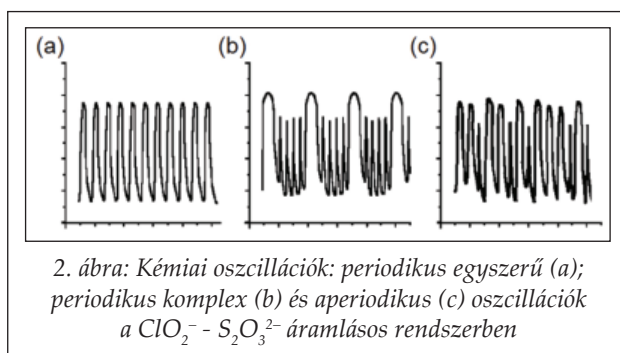
¹ Jelen közleményben bemutatott új kutatási eredmények Poros Eszter PhD disszertációjának anyagát képezik.



átalakulása során keletkezett köztitermékek koncentrációja nem monoton, hanem periodikusan változik. A kémiai eredetű periodicitásnak két alapvető megjelenési formáját különböztethetjük meg:

- koncentráció-oszcilláció az időskálán, ez az *oszcilláló kémiai reakció*,
- koncentráció-oszcilláció a térkoordináták mentén, ez a *kémiai mintázatképződés*.

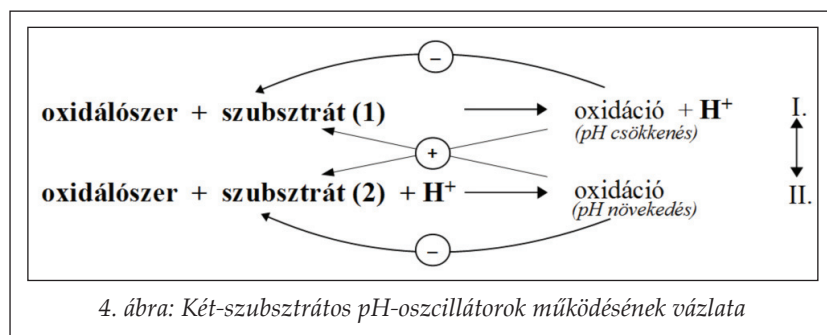
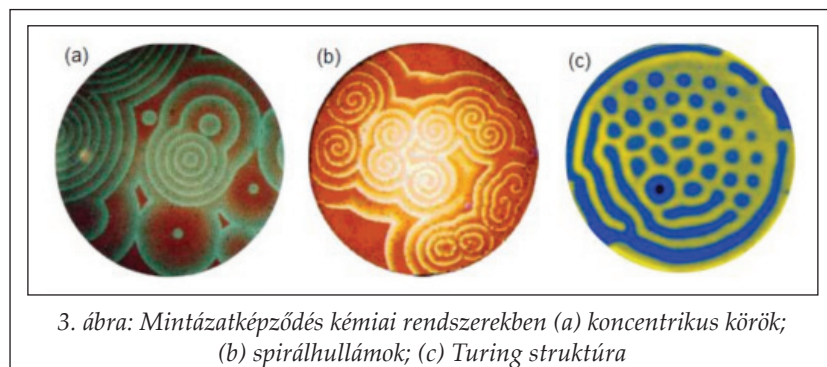
Kémiai oszcilláció zárt, és nyitott rendszerben egyaránt kialakulhat. A fizikai-kémiai értelemben vett zárt (batch) rendszerben, a reaktánsok egy-



szeri betáplálása után nem történik további anyagbevitel, ezért az oszcillációk csillapított amplitúdóval követik egymást, majd megszűnnek, amikor a rendszer közelíti, vagy eléri a termodinamikai egyensúlyt. Az oszcillációk csillapítatlan amplitúdóval tetszőleges ideig fenntarthatóak nyitott rendszerben, például áramlásos kevert tank reaktorban (CSTR = continuously stirred tank reactor), amelyben folyamatos a reagensek bevezetése és a végtermékek elvezetése perisztaltikus pumpa segítségével. A kétfajta kísérleti berendezés vázlatát szemlélteti az 1(a) és (b) ábra.

Amennyiben a reakcióban színes köztitermék keletkezik, a periodikus változások vizuálisan is követhetőek. Az oszcillációk észleléséhez a legtöbb esetben műszerre, vagy olyan szenzorra van szükségünk, amellyel az oszcilláló komponens koncentrációjával arányos jel (pl. fényabszorpció, elektrodpotenciál) mérhető az idő függvényében. A mért periodikus jelek általában egyszerű szerkezetűek [lásd 2(a) ábra]. Kialakulhatnak azonban összetett [lásd 2(b) ábra], szabálytalan, illetve aperiodikus oszcillációk is, ez utóbbi esetben beszélünk kémiai káoszról [lásd 2(c) ábra].

A periodikus kémiai jelenségek másik megjelenési formája a reakció-diffúziós szerkezetek, más néven kémiai *mintázatképződés*. Ha egy időben kémiai oszcillációra képes oldatban megakadályozzuk a mechanikai keveredést (pl. az elegyet gélbe ágyazva, néhány mm átmérőjű csőbe töltve, vagy vékony rétegben elosztatva), térbeni mintázatok képződhetnek. Ezekben a szerkezetekben a koncentráció-oszcilláció 1, 2, vagy 3 dimenzióban alakul ki. A térbeni oszcilláció dinamikus, vagy stacionárius formában jelenhet meg. Dinamikus struktúrák kialakulásakor egy centrumból szabályos időközönként kémiai hullámfront indul el és terjed a közegben néhány mm/perc sebességgel, koncentrikus köröket kialakítva [lásd 3.(a) ábra]. Ha a struktúrákat mechanikusan megzavarjuk, spirálhullámok jönnek létre [3.(b) ábra]. Stacionárius térbeni struktúrák, azaz állóhullámok is kialakul-



hatnak. Ilyen szerkezet a Turing struktúra, amely szabályosan elhelyezkedő pontok, vagy labirintus formájú sávok térben kialakuló mintázata [lásd 3.(c) ábra].

Kutatócsoportunk a periodikus kémiai rendszerek mindkét megjelenési formájával az időben periodikus (oszcilláló) kémiai reakciók és térben periodikus kémiai struktúrák (mintázatok) előállításával, valamint a rendszerek dinamikai viselkedésének és kémiai hátterének (mechanizmusának) vizsgálatával foglalkozik. A továbbiakban az oszcilláló kémiai reakciók előállítása és vizsgálata terén elért legújabb eredményeinket mutatjuk be.

1. táblázat

Oscillátor családok

	Oscillátor családok	Variánsok száma
1.	pH-oszcillátorok	25
2.	bromát-oszcillátorok	>100
3.	klorit-oszcillátorok	25
4.	oxigén-oszcillátorok	5
5.	hidrogén-peroxid-oszcillátorok	5
6.	mangán-oszcillátorok	30
7.	bromit-oszcillátorok	3
8.	Cu(II)-katalizált-oszcillátorok	4
9.	„Nem-redox” oszcillátorok	~10

Oscilláló kémiai reakciók csoportosítása

A periodikus kémiai jelenségek kialakulásához termodinamikai, kinetikai és parametrikus feltételek egyidejű teljesülése szükséges, amely csak kevés kémiai rendszerben valósul meg, a kémiai periodicitásra alkalmas reakciók száma viszonylag kevés. A ma ismert oldatfázisú oszcilláló kémiai rendszereket – az oszcillációs ciklus kémiájának hasonlósága alapján – 9 csoportba soroljuk, ezekbe mintegy 200 variáns tartozik (lásd 1. táblázat). Mindegyikben jelen van egy oxidálószer és egy vagy több redukálószer, de estenként fémion-katalizátort, savat, bázist vagy puffert is tartalmaznak.

Az 1–8 oszcillátor család mechanizmusa a redoxi kémián alapul. Összetételük alapján megkülönböztetünk pH-, bromát-, klorit-oxigén-, hidrogén-peroxid-, mangán-, bromit-oszcillátorokat, továbbá Cu(II)-katalizált oszcilláló reakciókat.

A nem-vegyértékváltó elemek és semleges molekulák koncentráció-oszcillációja (9. család) a kutatócsoportunk által kidolgozott és 2005-ben a *Nature* folyóiratban közölt módszer segítségével valósítható meg [1]. Számos biológiai példa bizonyítja, hogy azok az elemek, amelyek oldatfázisban csak egy stabil oxidációs állapotban lehetnek, pl. Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} az élő sejtekben részt vesznek periodikus folyamatokban. Példaként említhető a Ca^{2+} , amelyről kimutatták az időbeni koncentráció-oszcillációt a sejtek közötti jelátvitel kapcsán, vagy a K^{+} , amelynek koncentrációja az idegsejtekben lévő ioncsatornáknak oszcillál. Az elmúlt évek során a módszer segítségével kutatócsoportunk előállította számos „nem-redox” elem (pl. Ca^{2+} , Al^{3+} , Cd^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , F^{-} , $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$) koncentráció-oszcillációját laboratóriumi körülmények között [2] – [4].

A jelen cikkben a pH- és a mangán-oszcillátorok kutatása terén az elmúlt időszakban elért eredményeinkről számolunk be.

Zárt rendszerű pH-oszcillátorok előállítása

A 9 oszcillátor-család közül a pH-oszcillátorok képezik az egyik legfontosabb csoportot. pH-oszcillátoroknak nevezzük azokat a kémiai rendszere-

Reaktorkonfiguráció	Oxidálószer	Szubsztrát (1)	Szubsztrát (2)
Nyitott	A	B	C
	Folyamatos adagolás pumpával		
Zárt	A	B	C
	Összekeverés főzőpohárban		Folyamatos adagolás gélből való kioldással
Átalakított rendszerek	1. BrO_3^- 2. BrO_3^- 3. IO_3^-	Mn^{2+} $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$	SO_3^{2-} SO_3^{2-} SO_3^{2-}

5. ábra: Módszer nyitott rendszerű pH-oszcillátor zárt rendszerűvé alakítására

ket, amelyek nagy amplitúdójú (néhány pH egységnyi) periodikus pH-változást mutatnak, azonban viselkedésük monoton jellegűvé válik, ha a reakciót pufferelt közegben végezzük. A legtöbb periodikus reakcióban a hidrogén-ionok koncentrációja a bonyolult reakciólánc következményeként oszcillál, azonban a pH-oszcillátorokban a pH változás nem csupán az oszcillációt kísérő jelenség, hanem meghatározó kinetikai szerepe van a részreakciók beindításában és inhibíciójában, vagyis hajtóereje az oszcillációs mechanizmusnak. A pH-oszcilláció mindig egy sav-termelő (pH csökkentő) és egy sav-fogyasztó (pH növelő) reakció egymást követő, időben elkülönülő lejátszódásának eredménye. A pH-oszcillátor H^+ -termelő és H^+ -fogyasztó reakciói megvalósulhatnak egy oxidálószer és egy redukálószer bruttó reakciójának részeként (egy-szubsztrátos pH-oszcillátor), vagy olyan kombinációban, amelyben az oxidálószer két szubsztráttal reagál, az egyikkel H^+ -termelő, a másikkal H^+ -fogyasztó reakcióban (két-szubsztrátos pH-oszcillátor) (lásd 4. ábra).

A pH-oszcillátorok összetételük alapján nagyon változatosak és az oszcillátorok *gyakorlati alkalmazása* tekintetében is a legígéretesebbek.

Néhány példa erre:

Giannos és munkatársai szabványukban a pulzáló gyógyszerleadás szabályozójaként pH-oszcillátor használatát javasolták [5]. Amint ismeretes számos betegségben a tünetek súlyossága a cirkadián ritmus szerint változik. Amennyiben a gyógyszer adagolását igazítani tudjuk a tünetek megjelenéséhez, úgy hatékonyabbá válik a terápia. Más hatóanyagok esetén (pl. glicerín-trinitrát) előnyösebb, ha egyetlen adagolás helyett a beteg pulzusok-

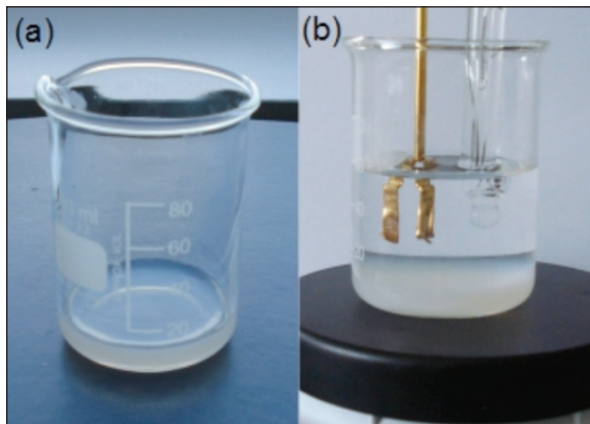
ban kapja azt, így elkerülhető, illetve késleltethető a tolerancia kialakulása. A pH-oszcillátor úgy képes szabályozni a hatóanyag szervezetbe jutását, hogy az általa kiváltott pH-változás (a hatóanyag megfelelő pK értéke esetén), periodikus változást idéz elő a molekula membránon átjárható, és az áthatolásra képtelen formája között. Membránként lipofil tulajdonságú polimerek szolgálhatnak, amelyen a töltésmentes molekula diffúzióval juthat át.

Egy másik publikációban Liedl és Simmel DNS-molekula pH-oszcillátor általi indukált konformáció változásáról számolt be [6]. A

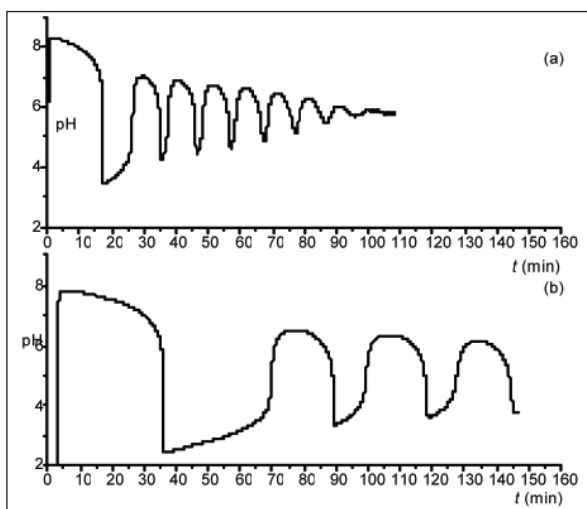
citozinban gazdag, proton-érzékeny DNS-molekulának két konformációja létezik: az egyenes, illetve a spirálszerűen feltekeredett. A DNS molekula „nanorobotként” viselkedik a rendszerben, a működéséhez szükséges „üzemanyagot” a hidrogén-ion koncentrációjának periodikus változása szolgáltatja. „Alacsony” pH-n (pH~5) a molekula spirálszerűen fel van tekerve, magas pH-n (pH~7) a lánc kitekeredik, a DNS-szálak konformációs átmenetei tehát a pH-oszcillátor által periodikusan szabályozottá váltak.

A Ryan és munkatársai által tervezett molekuláris motor az oszcilláló reakciók kémiai energiáját mechanikai munkává képes alakítani olyan hidrogél alkalmazásával, amelynek térfogata több mint 100 %-ot változik, miközben a pH a minimális értékről a maximálisra vált [7].

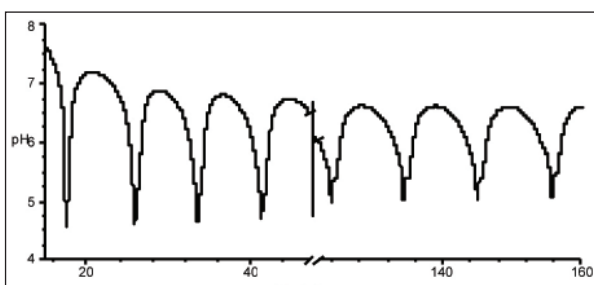
Az eddig felfedezett pH-oszcillátor mind a 25 variánsa kizárólag *nyitott rendszerben* (CSTR) mutat oszcillációt, mivel az egyik komponens egy ciklus alatt teljes mértékben elfogy. A pH-oszcillátorok alkalmazásában történt előrelépések szükségessé tették a nyitott rendszerű variánsal ekvivalens *zárt rendszerben* is működő pH-oszcillátor kifejlesztését. Ez a pH-oszcillátorokat potenciálisan alkalmazó berendezések jelentős egyszerűsítése mellett azért is célszerű, mert a pH-oszcillátorokat demonstrációs céllal sokszor mutatjuk be előadásokon, tanórákon az egzotikus kémiai reakciók, az oszcillációs viselkedés illusztrációjaként és a bonyolult kísérleti berendezés (perisztaltikus pumpa, pH-mérő, törzsoldatokat tartalmazó tartályok, szenzorok, reakció-elegyet feleslegét eltávolító rendszer, stb.) használata helyett egyetlen főzőpohárban összekeverhetjük a reagenseket, majd egy



6. ábra: Zárt rendszerű kísérleti berendezés: (a) szulfitiont tartalmazó szilikagél (C), (b) a gélréteg felületén A+B reagensnek oldata, üvegelektrod



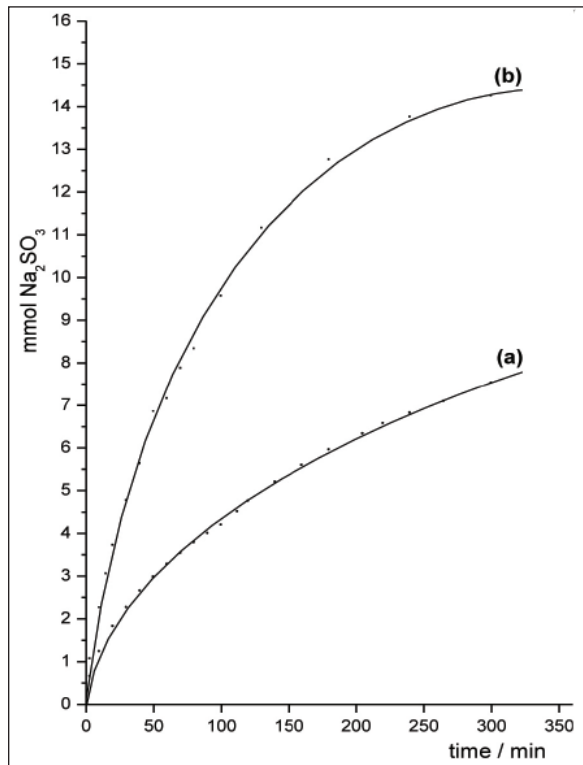
7. ábra: Oszcillációk a $\text{BrO}_3^- - \text{Mn}^{2+} - \text{SO}_3^{2-}$ rendszerben
(a) $T=45^\circ\text{C}$, (b) $T=25^\circ\text{C}$



8. ábra: Oszcillációk a $\text{IO}_3^- - \text{SO}_3^{2-} - \text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ rendszerben

alkalmas pH-indikátorral jelezni tudjuk H^+ -koncentráció periodikus változását. A zárt rendszerű pH-oszcillátor előállítására egy új módszert javasoltunk, amelynek a lényege a következő:

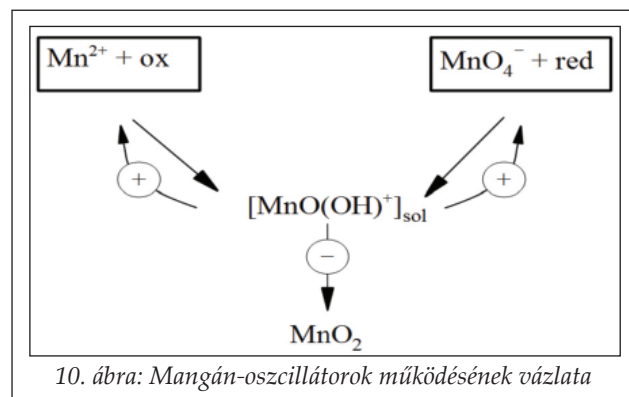
Az áramlásos rendszerben működő pH-oszcillátor általános összetétele $A+B+C$, ahol A az oxidálószer, B és C redukálószer (két-szubsztrátos pH-osz-



9. ábra: SO_3^{2-} kioldódási görbék (a) $=25^\circ\text{C}$, (b) $=45^\circ\text{C}$

cillátor). Koncentrációviszonyokat tekintve $[\text{A}] > [\text{B}] > [\text{C}]$, tehát A feleslegben van a B és C-hez képest és a C teljesen elfogy egy-egy oszcillációs ciklus alatt. Az A+B reakció pozitív-, az A+C reakció a negatív visszacsatolást biztosítja. Ahhoz, hogy egy nyitott rendszerben működő pH-oszcillátort zárt rendszerűvé tudjunk alakítani, biztosítani kell az előbb említett szubsztrát (C) folyamatos pótlását a rendszeren belül. Az általunk javasolt megoldási lehetőség szerint a reakcióedénybe elkészített gélbe (szilikagél) viszszük bele a C komponenst, és a gélrétegből történő lassú kioldódás biztosítja a folyamatos adagolást. Az általunk javasolt módszer vázlatát látható az 5. ábrán.

Módszerünk alkalmazásával, áramlásos rendszerben működő 3 pH-oszcillátort, a $\text{BrO}_3^- - \text{Mn}^{2+} - \text{SO}_3^{2-}$; a $\text{IO}_3^- - \text{Fe}(\text{CN})_6^{4-} - \text{SO}_3^{2-}$ és a $\text{BrO}_3^- - \text{Fe}(\text{CN})_6^{4-} - \text{SO}_3^{2-}$ rendszereket alakítottuk zárt rendszerűvé. Ezek az oszcillátorok CSTR-ben jól reprodukálhatóak, nagy amplitúdójú ($\Delta\text{pH} \sim 4$) pH-oszcillációkat mutatnak, és mechanizmusukat ismerjük [8], [9] [10]. Mindhárom esetben a SO_3^{2-} reagens folyamatos pótlását kellett megvalósítani a rendszeren belül. A szulfitiont és savat tartalmazó oldatot (C) szilikagélrétegbe ágyaztuk [lásd 6(a) ábra], majd a gélréteg felületére rétegeztük a $\text{BrO}_3^- + \text{Mn}^{2+}$; a $\text{IO}_3^- + \text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ vagy a $\text{BrO}_3^- + \text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ elegyet (A+B) és üvegelektroddal [lásd 6(b) ábra] mértük és regisztráltuk az oszcillációs jeleket.



A javasolt módszert követve mindhárom rendszerben hosszantartó (több mint 4 óra), nagy amplitúdójú pH oszcillációkat állítottunk elő (lásd 7. és 8. ábra).

Mértük a szulfition szilikagélből történő kioldódásának sebességét a zárt rendszerben alkalmazott kísérleti körülmények között. A 25 és 45 °C-on mért kioldódási görbék a 9. ábrán láthatók.

Az ábráról leolvasható, hogy szulfition gélből történő kioldódása egyenletes és hosszantartó. A szulfition-koncentráció kioldódási sebessége abba a tartományába esik, amely az eredeti CSTR rendszerekben oszcillációs viselkedést eredményez. Az általunk előállított pH-oszcillátorok, az áramlásos körülmények között működő pH-oszcillátorok zárt rendszerű változatának tekinthetők [11].

Jövőbeni terveink között szerepel további nyitott rendszerű pH-oszcillátorok zárt rendszerűvé átalakítása és a zárt rendszerű pH-oszcillátorokkal térbeli (dinamikus és stacionárius) mintázatokat előállítani.

Aminosavakat reagensként tartalmazó mangán-oszcillátorok előállítás

A különböző oxidációs állapotú mangán vegyületek gyakori résztvevői oszcillációs rendszereknek. A mangán-oszcillátoroknak kb. 30 variánsa ismert. Mindegyik mangán kémián alapuló rendszerben az oszcilláció kialakulásához kulcsfontosságú az autokatalitikus részecske, az oldható Mn(IV)ion képződése. Az oszcillációs ciklusban a Mn(IV)ion keletkezhet akár a Mn(II)ion oxidációjával, akár a Mn(VII)ion redukciójával. Mindkét reakciót autokatalitikus, ez képezi az oszcillációs ciklusban a pozitív visszacsatolást. A kémiai oszcillációk kialakulásának másik elengedhetetlen feltétele, a negatív visszacsatolás, amit ezen oszcillátorokban az oldott Mn(IV)ion-speciesnek MnO₂ csapadék formájában történő szabályozott sebességű kiválása biztosítja (lásd 10. ábra) [12].

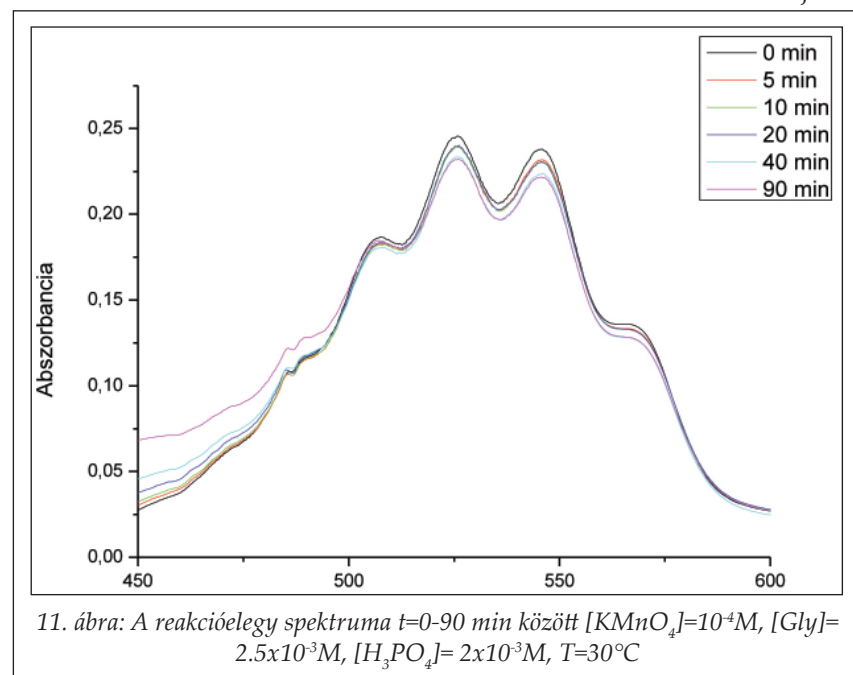
A szabályozás, a Mn(IV)-vegyülettel komplexet képező XO₄ⁿ⁻ összetételű anion (stabilizátor) rendszerbe juttatásával érhető el.

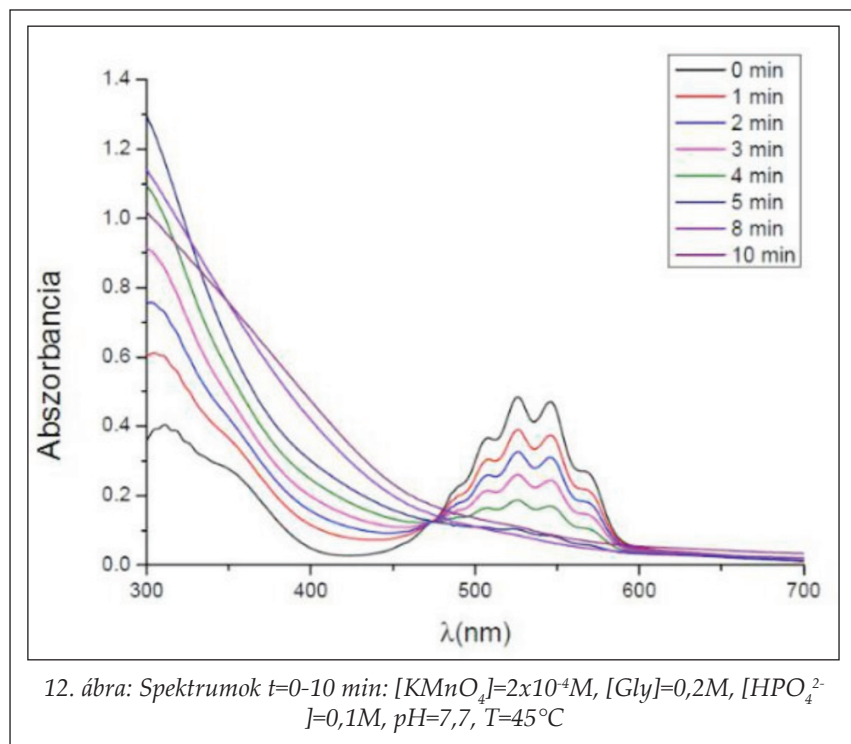
A mangán-oszcillátorok családjába a közelmúltig kizárólag szervesetlen szubsztátokat tartalmazó rendszerek tartoztak, annak ellenére, hogy sok olyan szerves anyagot ismerünk, amelyek a permanganáttal autokatalitikus mechanizmus szerint reagálnak. Ilyenek például az aminosavak.

Az irodalomban hét aminosav (glicin, threonin, valin, alanin, glutaminsav, leucin és izoleucin) KMnO₄-os oxidációjában számoltak be autokatalízisról, amely oldatfázisban a koncentráció-oszcilláció létrejöttének egyik legalapvetőbb kinetikai

feltétele. 1996-ban egy kínai kutatócsoport a KMnO₄ – glicin – H₃PO₄ CSTR rendszerben kis amplitúdójú (~30 mV), nagyfrekvenciás (1 perc/periódus) potenciál oszcillációkat mutatott ki T = 25 °C-on [13]. Az általuk leírt eredményeket, hosszas próbálkozásaink ellenére sem tudtuk reprodukálni, annak ellenére, hogy a közölt fázisdiagramok szerint a rendszer széles paramétertartományban mutat oszcillációt.

A reprodukálhatatlanság okát keresve zárt rendszerben vizsgáltuk az autokatalitikus reakciót a cikkben leírt reakciókörülmények között [kis glicin-koncentráció felesleg, alacsony hőmérséklet (T=25 °C), savas pH (pH=2–3)]. A rend-





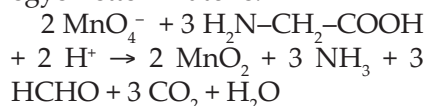
[nagy glicin-koncentráció felesleg, magas hőmérséklet ($T=45^\circ C$), magas pH ($pH=8-9$)], amelyeknél az egyébként lassú reakció, elegendően nagy reakciósebességűvé válik ahhoz, hogy megfelelő koncentrációjú és pH-jú Na_2HPO_4 oldatot hozzáadva – így szabályozva a negatív visszacsatolásért felelős folyamatot –, oszcilláció alakulhasson ki. A 12. ábrán látható, hogy ilyen körülmények mellett kevesebb, mint 10 perc alatt teljesen mértékben lezajlik a reakció.

A köztitermékek koncentrációjának spektrofotometriás követéséhez két hullámhosszon mértük az abszorbanciát: $\lambda=545$ nm-en, ami a $KMnO_4$ abszorpciós maximumához tartozik, valamint – mivel a $Mn(IV)$ ionok széles hullámhossztartományban elnek 450 nm alatt, – $\lambda=418$ nm-en, mivel ott a permanganátió abszorpciós minimuma van. (lásd 13. ábra).

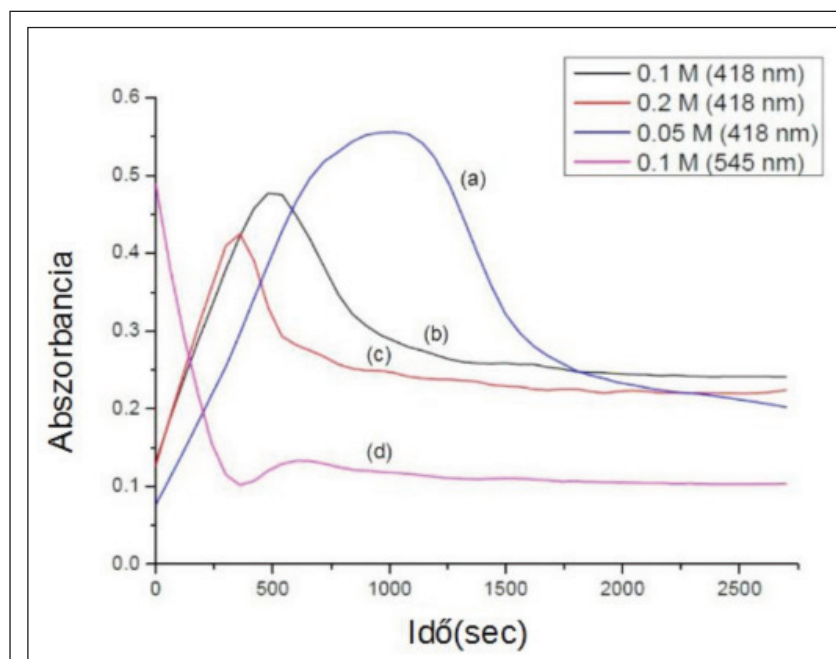
A meghatározott körülmények mellett, alacsony áramlási sebességet alkalmazva kis amplitúdójú, alacsony frekvenciájú oszcillációkat regisztráltunk a $KMnO_4$ – glicin – Na_2HPO_4 áramlásos rendszerben. A 14(a) és (b) ábrák a két hullámhosszon mért abszorbancia változást, a 14(c) görbe a redoxipotenenciát változását mutatják.

Tisztáztuk az oszcillációk fizikai és kémiai hátterét.

A bruttó reakció a következő egyenlettel írható le:



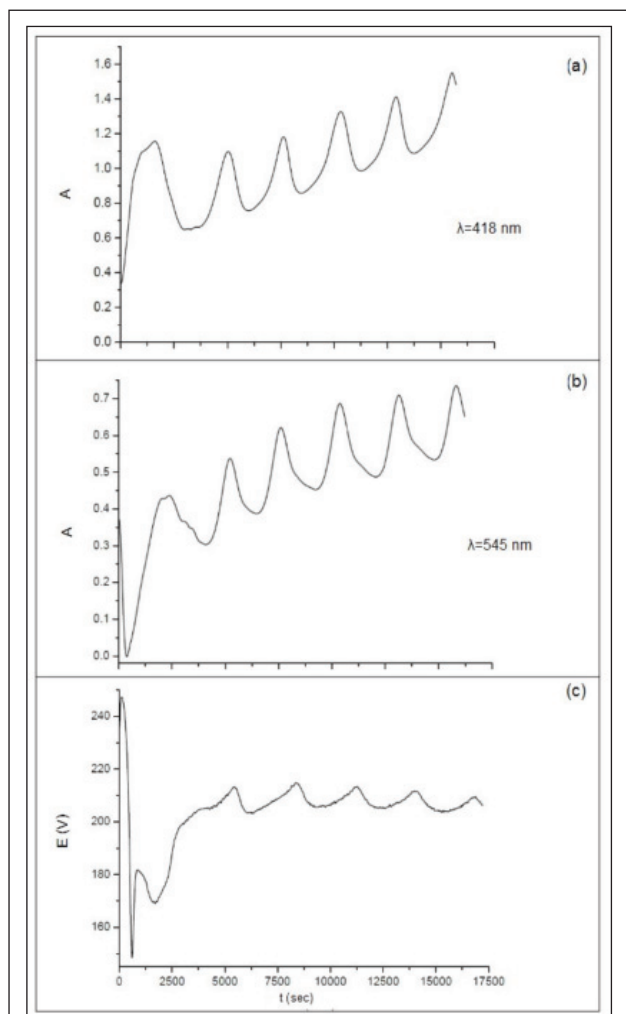
Hasonlóan a korábbi mangán kémiai alapuló oszcillátorokhoz, az oszcillációs ciklus kialakulása-



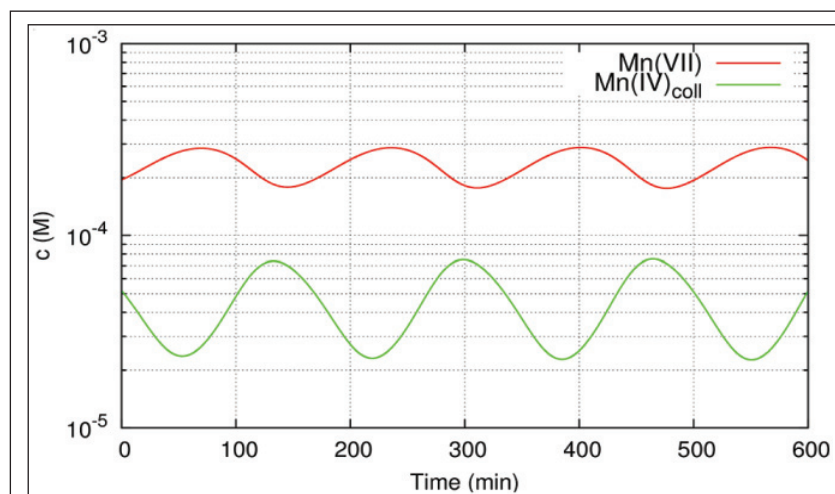
hoz szükséges pozitív visszacsatolást a MnO_4^- és a glicin között lezajló autokatalitikus reakcióban képződő, oldott formában lévő $Mn(IV)$ ion keletkezése biztosítja. Az autokalízis hátterében az áll, hogy a kolloid $Mn(IV)$ ionok felületére adszorbeálódott glicin gyorsabban reagál a MnO_4^- -tal, mint az oldatban lévő aminosav. A $Mn(IV)$ -kolloid flok-

További mérésekkel meghatároztuk azokat, az előbbiektől nagymértékben eltérő körülményeket

hoz szükséges pozitív visszacsatolást a MnO_4^- és a glicin között lezajló autokatalitikus reakcióban képződő, oldott formában lévő $Mn(IV)$ ion keletkezése biztosítja. Az autokalízis hátterében az áll, hogy a kolloid $Mn(IV)$ ionok felületére adszorbeálódott glicin gyorsabban reagál a MnO_4^- -tal, mint az oldatban lévő aminosav. A $Mn(IV)$ -kolloid flok-



14. ábra: Oszillációk a KMnO_4 – glicin – Na_2HPO_4 CSTR rendszerben. $[\text{KMnO}_4]=2 \times 10^{-4} \text{ M}$, $[\text{Gly}]=0,2 \text{ M}$, $[\text{HPO}_4^{2-}]=0,1 \text{ M}$, $k_0=2 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, $\text{pH}=7,7$, $T=45^\circ \text{C}$.
 (a) abszorbancia $\lambda=418 \text{ nm}$, (b) abszorbancia $\lambda=545 \text{ nm}$,
 (c) elektródpotenciál



15. ábra: Szimulált oszillációk a KMnO_4 – glicin – Na_2HPO_4 CSTR rendszerben. $[\text{KMnO}_4]=5 \times 10^{-4} \text{ M}$, $[\text{Gly}]=0,2 \text{ M}$, $k_0=5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, $k_n=3 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, $k_a=6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$,

kulációjának sebességét a stabilizátor PO_4^{3-} szabja meg. A negatív visszacsatolásért az autokatalitikus részecske, a Mn(IV) ion MnO_2 csapadék formában történő kiválása felelős.

Modellt javasoltunk a rendszer mechanizmusának leírására, amely kvalitatíve szimulálja a nyitott- és zárt reaktorban tapasztalt kísérleti viselkedést (lásd 15. ábra) [14].

Terveink között szerepel újabb mangán-oszcillátorok előállítása más aminosavak alkalmazásával. Előkísérleteinkben biztató eredményeket kaptunk.

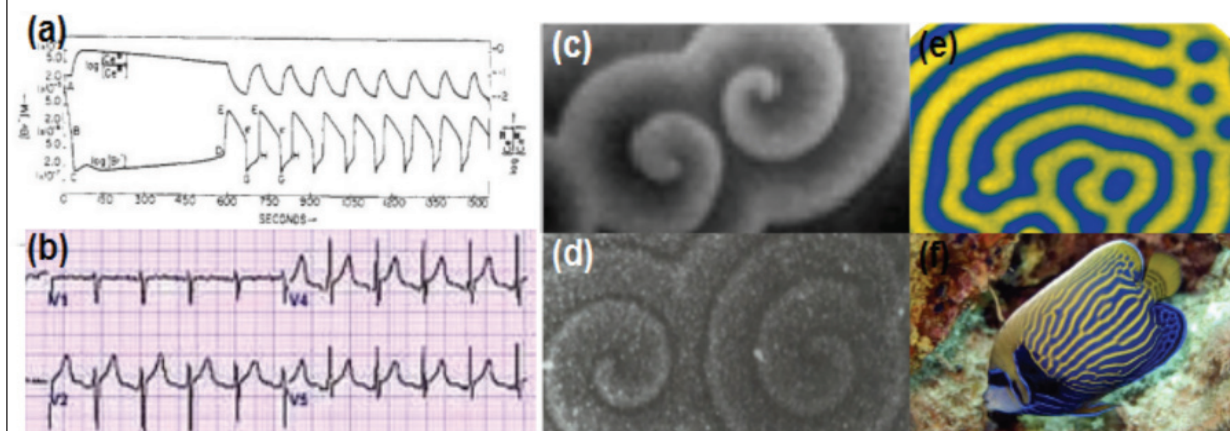
Kutatási témánk jelentősége, kapcsolódás más tudományterületekhez

Az oszcilláció és a rokon jelenségek nemcsak kémiai, hanem biológiai, fizikai, geológiai és más rendszerekben is általánosan előforduló viselkedési formák, a téma *interdiszciplináris kutatási terület*. A kémiai periodikus jelenségek kutatása kiemelkedő jelentőségű, mert ezeket egyszerű kémiai reakcióval tudjuk előállítani, tanulmányozni és megérteni.

Az oszcilláló kémiai reakciókkal, illetve a térben kialakuló mintázatokkal kapcsolatban gyakran felmerül a kérdés, hogy vonható-e bármilyen *párhuzam a kémiai és a biológiai eredetű oszcillációk között*, kutatásaink elősegítik-e a biooszcillátorok molekuláris mechanizmusának megértését. Az ilyen jellegű kérdésre nehéz kategorikus igennel, vagy nemmel válaszolni. A legtöbb oszcilláló kémiai reakció erősen savas közegben játszódik le és az egyik partner általában erős oxidálószer (bromation, klorition, hidrogén-peroxid stb.), így a kémiai viszonyok nagyon távol vannak attól, amelyek az élő szervezetekre jellemzőek. Ismeretes azonban né-

hány olyan periodikus viselkedést mutató reakció, amelyben a molekuláris oxigén az oxidálószer, illetve olyan, amely a fiziológiai pH közelében játszódik le. Egyik legfontosabb biológiai oszcillátor a glikolízis folyamata. Nem nagy amplitúdójú, de jól mérhető pH-oszcilláció kíséri a glikolízist, és a periodikus pH-változás szinkronban van két fontos köztitermék, a glukóz-6-foszfát és a fruktóz 6-foszfát koncentráció-oszcillációjával.

A legismertebb biológiai oszcillátor a szív. Periodikus összehúzódásait és elernyedéseit az



16. ábra: Példák a természetben és a kémiai rendszerekben előforduló periodikus jelenségek közötti analógiákra (a) kémiai rendszerben (BrO_3^- – malonsav – kénsav – Ce^{4+}) mért potenciáloszcillációk, (b) EKG-val mért oszcillációk, (c) spirálhullámok a BrO_3^- – H_2PO_4^- – Aceton – Mn^{2+} rendszerben, (d) spirálhullámok biológiai rendszerben (nyálkagomba kolónia), (e) Turing mintázatok a tiokarbamid – BrO_3^- – SO_3^{2-} rendszerben (f) mintázat a színváltó császárfal bőrfelületén

ütemadó pacemaker sejtekből kiinduló elektromos hullámok vezérlik. Az így regisztrált EKG-görbe nagy hasonlóságot mutat a kémiai rendszerekben regisztrált oszcillációkkal [lásd 16(a) és (b)ábra]. Ha a szív működés szabálytalanná válik (pl. szívinfarktus esetén) az EKG-oszcilláció aperiodikus, kaotikus lesz, ami hasonló a kémiai káoszhoz.

A spirál alakú kémiai hullámokkal formailag teljesen azonos, a nyálkagomba kolóniában, táplálék hiányában fellépő rendeződés [lásd 16(c) és (d) ábra]. Az állóhullámokhoz (stacionárius szerkezetekhez), a Turing struktúrákhoz hasonlóak az állatok bőrfelületén kialakuló mintázatok [lásd 16(e) és (f) ábra].

Csapadékos reakciókkal létrehozható ún. Liesegang szerkezet és a geológiai folyamatokban kialakuló néhány kőzet metszetének mintázata közötti is rokonságot fedezhetünk fel. A kémiai periodicitással rokon jelenségekhez is társítható más diszciplinákban tapasztalt analógia: pl. a bistabilitáshoz, a biológiai membránok működése, a gerjeszthetőséghez az ingerületvezetés, a fázisszinkronizációhoz a Nap/Hold hatása, stb.

A hasonló jelenségeknek háttere és magyarázata természetesen nem feltétlenül ugyanaz. Valószínűsíthető azonban, hogy a felsorolt jelenségek kialakulása hasonló mechanizmus szerint történik. A periodikus kémiai jelenségek kutatásának jelentősége abban rejlik, hogy az élő és élettelen természetben bonyolult formában megnyilvánuló periodikus jelenségeket és rokon viselkedési formákat az anyagi szerveződés legalacsonyabb szintjén, molekuláris szinten, tudjuk előállítani és tanulmá-

nyozni. Az itt megállapított szabályok és törvényszerűségek felhasználásával a jelenségek modellezhetők, ami –reményeink szerint– hozzájárulhatnak a kémiai rendszereknél bonyolultabb rendszerekben megnyilvánuló periodicitások mechanizmusának tisztázásához.

Köszönetnyilvánítás

A közleményben összefoglalt kutatásokhoz az anyagi támogatást az OTKA 100891 sz. pályázat biztosította.

IRODALOM

1. Kurin-Csörgei, K., Epstein, I.R., Orbán, M.: Nature 433, 139-142 (2005).
2. Kurin-Csörgei, K., Orbán, M., Epstein, I.R.: J. Phys. Chem. A, 110, 7588-7592 (2006).
3. Horváth, V., Kurin-Csörgei, K., Epstein, I. R., Orbán, M.: J. Phys. Chem. A, 112, 4271-4276 (2008).
4. Horváth, V., Kurin-Csörgei, K., Epstein, I. R., Orbán, M.: Phys. Chem. Chem. Phys., 12, 1248-1252 (2010).
5. Giannos S. A. et al.: US Patent No. 6068 853.
6. Siegel R.A.: Chemomechanical Instabilities in Responsive Materials, (ed. P Borckmans), 175-201 (2009).
7. Liedl T., Simmel F. C.: Nano Letters., 5, 1894-1898 (2005).
8. Okazaki N., Rábai Gy., Hanazaki I.: J. Phys. Chem. A, 103, 10915-10920 (1999).
9. Edblom E. C., Orbán M., Epstein I.R.: J. Am. Chem. Soc. 108, 2826-2830 (1986).
10. Edblom E. C., Luo Y., Orbán M., Kustin K., Epstein I.R.: J. Phys. Chem., 93, 2722-2727 (1989).
11. Poros, E., Horváth, V., Kurin-Csörgei, K., Epstein, I.R., Orbán, M.: J. Am. Chem. Soc., 133, 7174-7179 (2011).
12. Orbán, M.; Lengyel, I.; Epstein, I.R.: J. Am. Chem. Soc. 113, 1978-1982 (1991).
13. Li, H.; Huang, X.; Deng, J.: Chem. Phys., 208, 229-232 (1996).
14. Poros, E., Kurin-Csörgei, K., Szalai, I., Orbán, M.: J. Phys. Chem. A., 117, 9023-9027 (2013).

Szerzői útmutató

Az *Acta Pharmaceutica Hungarica* a gyógyszerészeti tudományok területéről közöl eredeti, kísérletes kutatómunka eredményeit bemutató közleményeket, de fórumot biztosít összefoglaló és nem kísérletes (történeti, szervezési) tanulmányok, valamint Ph.D. és D.Sc. értekezések téziseinek közlésére is.

Hazai kutatóhelyek vagy olyan szerzői kollektívák magyar nyelvű kéziratait közöljük, ahol az első szerző magyar. Lehetőség van külföldi folyóiratban már megjelent, kiemelkedő jelentőségű közlemények magyar nyelvű változatának közlésére is, az első megjelenés időpontjától számított egy éven belül, az első közlés bibliográfiai adatainak megjelölésével.

Közlésre elfogadunk:

1. Összegyűjtő közleményeket, legfeljebb 25 gépelt oldal terjedelemben. Ezek megírására általában a szerkesztőbizottság felkérésére kerülhet sor, illetve az erre irányuló szándékot célszerű előzetesen egyeztetni a szerkesztőbizottsággal.

2. Közleményeket, legfeljebb 12 gépelt oldal terjedelemben. Az ábrák és táblázatok együttes száma maximálisan 10 lehet.

3. Rövid közleményeket, legfeljebb 4 gépelt oldal terjedelemben (összesen legfeljebb 4 ábra és táblázat). A közlemények megjelenési sorrendjében a rövid közlemények előnyt élveznek.

4. Ph.D. értekezések összefoglaló közleményét, legfeljebb 25 oldal terjedelemben.

Felelősen nagy terjedelmű dolgozatok esetében a szerkesztőbizottság fenntartja magának a jogot arra, hogy a lektori javaslatok alapján a szerzőt felkérje dolgozatának rövid közleménnyé való átdolgozására.

A kézirat elkészítésének módja:

a) Általános szempontok

A kéziratot elektronikusan, csatolt file-ként kell a felelős szerkesztő e-mail címére elküldeni: zelrom@gytk.sote.hu

A táblázatokat külön file-ként, címmel és római sorszámmal ellátva készítsük.

Az ábrák és egyéb illusztrációk olyan színvonalon készüljenek, hogy azok nyomdai szerkesztésre alkalmasak legyenek. Az ábrákat külön file-ként kell csatolni, az elnevezésben az ábraszámokat fel kell tüntetni. Javasolt formátum: jpg, tiff.

Az irodalmi hivatkozásokat külön, a hivatkozások sorrendjében közöljük. A hivatkozási számot a szövegben tegyük szögletes zárójelbe.

A hivatkozások módja:

Folyóiratcikk:

1. Revelle, L. K., Musser, S. M., Rowe, B. J., Feldmann, I. C.: *J. Pharm. Sci.* 86, 631-634 (1997)

Szakkönyv:

2. Gyarmati L., Rácz I., Plachy J., Csontos A.: A gyógyszer-technológia és biofarmácia kémiai ellenőrző módszerei. Medicina, Budapest, 1982. 147-152. old.

Könyvfejezet:

3. Ariens, E. J.: Racemates – an impediment in the use of drugs and agrochemicals. In: Krstulovic, A.M. (ed): *Chiral Separations by HPLC*. Ellis Horwood, Chichester, 1989. pp. 31–68.

Szabadalom:

4. U.S. Pat. 3 425 422 (1984)

Konferencia-előadás:

5. Duncan, R.: Polymer therapeutics: Targeting drugs and genes to tumours. 6th European Congress of Pharmaceutical Sciences. *Eur. J. Pharm. Sci.* 11, (2000) S1-S2.

Internetes hivatkozás: teljes URL-cím a keresőablakból kimásolva és az elérés dátuma az alábbiak szerint:

6. <http://www.eum.hu/main.php?folderID=3746&objectID=6000268> [2008. 08. 05.] Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja - Gyógyszeres fájdalomcsillapítás és gyulladásgátlás a reumatológiai betegségekben.

Az idegen orvosi kifejezések helyesírásában Fábíán P. és Magasi P.: Orvosi helyesírási szótár. Akadémiai Kiadó, 1992. legyen az irányadó, a kémiai kifejezések nevezéktanára és helyesírására vonatkozóan pedig Erdey-Grúz T. és Csányi P.: A kémiai elnevezés és helyesírás szabályai. Akadémiai Kiadó, 1972.; F. Csányi P., Fábíán P. és Hőnyi E.: Kémiai helyesírási szótár. Műszaki Kiadó, 1982.; valamint F. Csányi P. és Simándi L.: Szervetlen kémiai nevezéktan. Magyar Kémikusok Egyesülete, 1995.

A mértékegységek megjelölésében az SI-mértérendszer szabályai az irányadóak.

b) A kézirat felépítése

A kézirat szerkesztéséhez a következő beosztást kérjük:

A dolgozat címe (esetleg alcíme).

A szerző(k) teljes neve (tudományos fokozatok nélkül), a szerkesztőséggel kapcsolatot tartó szerző neve csillaggal megjelölve.

A szerző(k) munkahelye teljes postai címmel, valamint a levelező szerző e-mail címe.

A dolgozat magyar nyelvű összefoglalása.

A magyar nyelvű összefoglalás terjedelme a dolgozat hosszától függően 10-20 sor legyen és az általános megfogalmazások kerülésével tartalmazza a dolgozat legfontosabb, konkrét megállapításait.

Kulcsszavak: A dolgozat tartalmára utaló, maximum 5 kulcsszó megadása.

A dolgozat címe angol nyelven, a szerző(k) neve (keresztnév rövidítve).

Angol nyelvű összefoglalás.

Bevezetés, amely tartalmazza a munka célkitűzéseit, valamint a vizsgálatok előzményeiből és irodalmi háttéréből annyit, amennyi a dolgozat megértéséhez és értékeléséhez szükséges.

Key-words: A dolgozat tartalmára utaló, maximum 5 kulcsszó angol nyelvű fordítása.

Kísérleti rész, amely tartalmazza a felhasznált eszközök és anyagok, valamint a kidolgozott módszerek pontos leírását.

Eredmények.

A dolgozatok csak a leírt módszerek teljesítőképességét megfelelően dokumentáló adatokkal fogadhatók el. Ezek megadásánál használjuk a matematikai statisztika korszerű módszereit.

Az eredmények értékelése.

Ábracímek.

Következtetések. Az utóbbi két fejezet összevonható az Eredmények c. fejezettel.

Az esetleges köszönetnyilvánítások.

Irodalomjegyzék.

